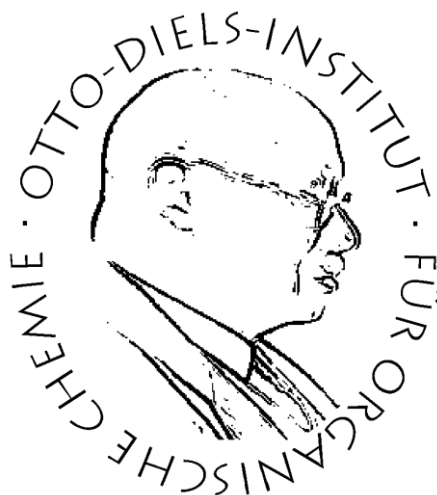


**Sweet Switches: Synthese von homo- und  
heteromultivalenten photoschaltbaren Glycokonjugaten  
und Untersuchung der photochemischen Eigenschaften**



**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Christian Müller**

Kiel 2018



1. Gutachterin: Prof. Dr. Tisbe K. Lindhorst

2. Gutachterin: Prof. Dr. Anna McConnell

Tag der Disputation: 23. April 2018

Zum Druck genehmigt: 23. April 2018

gez. Prof. Dr. Natascha Oppelt, Dekanin



Eidesstattliche Erklärung:

Hiermit bestätige ich, Christian Müller, geb. am 05. Juli 1984 in Bad Oldesloe, an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig angefertigt habe und keine anderen Quellen oder Hilfsmittel als angegeben verwendet habe. Die Arbeit wurde unter Einhaltung der Regeln zur guten wissenschaftlichen Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft angefertigt. Ich habe die Arbeit nur an dieser Stelle eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel,

Christian Müller



Diese Arbeit wurde in der Zeit von April 2012 bis März 2018 am Otto Diels-Institut für Organische Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst angefertigt.

Das Teilprojekt, das hier in Kapitel 3.1 ausgeführt ist, wurde bereits während der eigenen Diplomarbeit „Synthese trivalenter Clusterglycoside zur Untersuchung von Kohlenhydrat-erkennung auf Oberflächen“ bearbeitet. Die hier berichteten Ergebnisse knüpfen daran an.

Die in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Synthesen wurden im Rahmen der von mir betreuten Bachelorarbeit mit dem Titel „Synthese eines divalenten Azobenzolmannosids“ von Christoph Bohl ausgeführt.

Während der Promotionszeit wurde folgende Publikation veröffentlicht:

C. Müller, G. Despras, T. K. Lindhorst, *Organizing multivalency in carbohydrate recognition*, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3275-3302.

## Kurzfassung

Für die Zell-Zell-Kommunikation ist eine hochkomplexe, die Zelle umgebende Schicht aus verzweigten Glycokonjugaten, die sogenannte Glycokalyx, von fundamentaler Bedeutung. Dabei werden Kohlenhydrat-Epitope, die auf der Zelloberfläche in einer schwer überschaubaren, supramolekularen Umgebung multivalent verankert sind, von spezialisierten Proteinen, den Lektinen, erkannt und gebunden. Für die Erforschung solcher multivalenter Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen sind synthetische Glycocluster, die bestimmte strukturelle Aspekte der Glycokalyx mimikrieren, nützliche molekulare Werkzeuge.

Neben der Untersuchung von Multivalenzeffekten in der Kohlenhydraterkennung, wie Homo- und Heterovalenzeffekten, eignen sich Glycocluster auch dazu, die Bedeutung von Kohlenhydrat-Orientierung auf einer Oberfläche im Zusammenhang mit Zuckererkennung zu untersuchen. Dies wurde erstmals 2014 in der Arbeitsgruppe Lindhorst durch die reversible *E/Z*-Photoisomerisierung von Azobenzolglycosiden auf geordneten Oberflächen (SAMs, *self-assembled monolayer*) gezeigt. Die Kohlenhydrat-spezifische Adhäsion von Bakterienzellen an SAMs konnte durch photochemische Umorientierung der Zuckerepitope „geschaltet“ werden.

So ist diese Arbeit vor allem der Synthese neuer photoschaltbarer homo- und heterovalenter Glycocluster gewidmet. Dendritisch vergrößerbare molekulare Gerüste, sogenannte Dendrone, wurden auf dem niedermolekularen Molekül Methallyldichlorid aufgebaut und weisen so am fokalen Punkt jeweils eine Doppelbindung auf. Diese molekulare Architektur bietet die Möglichkeiten des modularen Aufbaus und der postsynthetischen Funktionalisierung für diverse Anwendungen wie die Immobilisierung auf Oberflächen oder den Aufbau größerer, komplexerer Strukturen. Als Kohlenhydrat-Liganden wurden hier photoschaltbare Azobenzol- $\alpha$ -D-Mannoside und Azobenzol- $\beta$ -D-N-Acetylglucosamin-Glycoside eingesetzt und die resultierenden „sweet switches“ bezüglich ihrer photochemischen Eigenschaften und ihrer Eignung als Liganden für das bakterielle Adhäsin FimH untersucht.



## Abstract

Glycocalyx, the complex carbohydrate-rich layer lining the outermost part of cells plays a crucial role in cell-cell communication. The carbohydrate epitopes that are multivalently anchored to the elusive, supramolecular environment of glycocalyx are recognized and bonded by specialized proteins, called lectins. Synthetic glycoclusters, which are able to mimic structural aspects of the glycocalyx, can be used as valuable molecular tools for the investigation of such multivalent carbohydrate-protein interactions.

Glycoclusters along with assisting in the investigation of multivalency effects, like homo- and heterovalency effects, can also act as an efficient tool to investigate the effect of carbohydrate orientation on a surface in the context of carbohydrate recognition. This was shown first in 2014 in the Lindhorst group by reversible *E/Z* photoisomerisation of azobenzene glycosides on self-assembled monolayers (SAMs). The carbohydrate-specific adhesion of bacteria cells on SAMs could be “switched” by photochemical reorientation of sugar epitopes.

In this regard, this work focuses on the synthesis of new photoswitchable homo- as well as heterovalent glycoclusters. Dendritic scalable scaffold molecules, so called dendrons, have been synthesized with methallyl dichloride as scaffold molecule, which provides a double bond at the focal point. This molecular architecture offers the advantages of modular design and postsynthetic functionalization for multiple applications, like immobilization on different surfaces or construction of bigger and more complex structures. Here, photoswitchable azobenzene  $\alpha$ -D-mannosides and azobenzene *N*-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine glycosides were employed as carbohydrate ligands and the resulting “sweet switches” have been investigated to explore their photochemical properties and their applicability as ligands for the bacterial lectin FimH.



## Abkürzungsverzeichnis

)))	Ultraschall
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
ber.	berechnet
BMS	Borandimethylsulfid-Komplex
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BP	<i>Bauhinia purpurea</i>
Bz	Benzoyl-
Cbz	Benzyloxycarbonyl-
C-HEGA	<i>cyclohexylbutanoyl-N-hydroxyethyl-D-glucamide</i>
ConA	Concanavalin A
CRD	<i>carbohydrate recognition domain</i>
Cy	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N'</i> -Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>

EE	Essigsäureethylester
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ELLA	<i>enzyme-linked lectin assay</i>
ESI	<i>electrospray ionization</i>
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl-
GPC	Gelpermeationschromatographie
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
IRRAS	Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
KH	Kohlenhydrat
KLH	<i>keyhole limpet hemocyanin</i>
konz.	konzentriert
Le <sup>y</sup>	Lewis <sup>y</sup> -Antigen
MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
Mbp	2-Methyl-5- <i>tert</i> -butyl-thiophenol
MDC	Methallyldichlorid (3-Chlor-2(chlormethyl)propen)
Me <sub>2</sub> O	Methansulfonsäureanhydrid
MMT	4-Methoxytrityl-
MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>
MS	Molsieb
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
OEG	Oligoethylenglycol
org.	organisch
PAMAM	Polyamidoamin
PDB	Protein Data Bank

Phth	Phthalimid-
PNA	<i>peanut agglutinin</i>
<i>p</i> NP	<i>para</i> -Nitrophenyl-
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
Raumtemp.	Raumtemperatur
SAM	<i>self assembled monolayer</i>
SPR	Oberflächenresonanzspektroskopie ( <i>surface plasmon resonance spectroscopy</i> )
STn	Sialyl- $\alpha$ (2-6)Tn
Tab.	Tabelle
TCP	Tetrachlorphthalimid-
TEM	<i>transmission electron microscopy</i>
TES	Triethylsilyl
TF	Thomson-Friedenreich Antigen
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
TMSOTf	Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester
Tn	tumorassoziierter $\alpha$ - <i>N</i> -Acetylgalaktosaminyrest
ToF	<i>time-of-flight</i>
TPP	Tetrakis(triphenyl)phosphin
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
UPEC	uropathogene <i>E. coli</i>
wässr.	wässrig



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Von der Nahrung bis zur Immunreaktion.....	1
1.2	Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen und Multivalenz.....	3
1.3	Multivalenzeffekte und Glycomimetika.....	4
1.4	Einfluss struktureller Eigenschaften auf die Kohlenhydraterkennung.....	7
1.5	Heteroglycocluster.....	14
2	Stand der Forschung und Projektidee.....	18
2.1	Motivation .....	18
2.2	Was bisher geschah... ..	19
2.3	Kontrolle durch äußere Reize - Photoschalter .....	21
2.4	Neue photoschaltbare Homo- und Heteroglycocluster.....	25
2.5	Design TRIS-basierter Homo- und Heteroglycocluster .....	35
3	Synthesen und Untersuchungen .....	40
3.1	Synthese TRIS-basierter Clusterglycoside .....	40
3.1.1	Synthese eines TRIS-basierten mannosylierten Glycoclusters .....	41
3.1.2	Synthese eines TRIS-basierten GlcNAc-funktionalisierten Glycoclusters .....	43
3.2	Synthese eines photoschaltbaren homodivalenten Azobenzolmannosids .....	47
3.2.1	Synthese eines monoglycosylierten Azobenzolmannosids .....	47
3.2.2	Synthese eines homodivalenten Azobenzolmannosids .....	53
3.2.3	Synthese eines homodivalenten Azobenzolmannosids via Mills-Reaktion .....	55
3.3	Synthese eines photoschaltbaren homodivalenten GlcNAc-Glycoclusters.....	60
3.3.1	Synthese eines GlcNAc-Donors .....	60
3.3.2	Synthese eines mono-GlcNAc-funktionalisierten Azobenzolglycosids.....	61
3.3.3	Synthese eines homodivalenten GlcNAc-Glycoclusters .....	65

3.4	Synthese eines photoschaltbaren heterodivalenten Azobenzolglycosids.....	65
3.5	Funktionalisierung am fokalen Punkt .....	67
3.5.1	Funktionalisierung via Hydroborierung.....	69
3.5.2	Versuch der Herstellung eines tetravalenten Glycoazobenzol-Clusters .....	71
3.5.3	Funktionalisierung via Thiol-En-Click-Reaktion .....	73
3.6	Photochrome Eigenschaften der synthetischen Azobenzolglycocluster .....	76
3.6.1	UV/Vis-Spektren und <i>E</i> -/ <i>Z</i> -Isomerisierung .....	79
3.6.2	NMR-Spektren und <i>E</i> -/ <i>Z</i> -Isomerisierung.....	82
3.7	Docking-Studien mit dem bakteriellen Lektin FimH .....	88
3.7.1	Docking-Ergebnisse und IC <sub>50</sub> -Werte .....	90
4	Zusammenfassung und Ausblick .....	96
5	Experimenteller Teil .....	100
5.1	Allgemeine Arbeitsmethoden .....	100
5.2	Durchgeführte Synthesen.....	103
6	Anhang.....	145
6.1	<sup>1</sup> H-NMR- und <sup>13</sup> C-NMR-Spektren neuer Verbindungen.....	145
6.2	Dockingergebnisse mit Glide (Schrödinger-Software).....	161
6.3	Inhibitionskurven aus Antiadhäsionsassays.....	177
7	Literaturverzeichnis .....	178
8	Danksagung.....	190



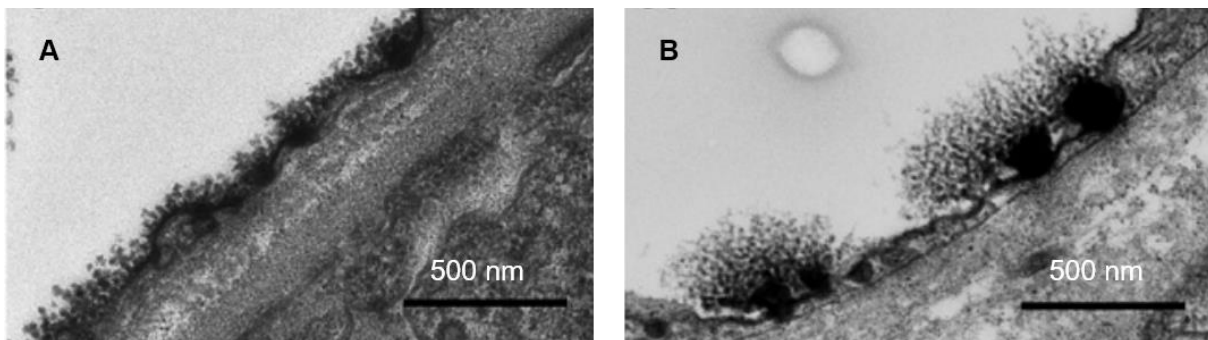
## 1 Einleitung

### 1.1 Von der Nahrung bis zur Immunreaktion

Eine der wichtigsten Stoffklassen unter den Naturstoffen sind die Kohlenhydrate. Häufig wird ganz trivial von „Zucker“ gesprochen, wenn Traubenzucker, also Glucose, oder der normale Haushaltszucker, also Saccharose, gemeint sind. Die Welt der Kohlenhydrate ist aber bei weitem vielfältiger. Kohlenhydrate finden sich in großer struktureller Bandbreite überall in der belebten Natur, wo sie als Monosaccharide, Di-, Oligo- und Polysaccharide vorkommen oder sich mit Vertretern anderer Stoffklassen zu komplizierten Glykokonjugaten verbunden finden. Dabei beeinflussen bereits kleinste strukturelle Änderungen die Eigenschaften der Zucker entscheidend, wie das Beispiel von Glucose und Mannose zeigt. Dies erkannte schon Emil Fischer, der bereits 1891 in der Lage war, die relative Konfiguration von D-Glucose, D-Mannose und D-Arabinose zu bestimmen.<sup>[1, 2]</sup> Dieser Durchbruch gelang ihm trotz sehr begrenzter analytischer Verfahren; zur Trennung von Substanzen standen ihm lediglich Kristallisation und die Polarimetrie zur Untersuchung von optisch aktiven Substanzen zur Verfügung. Unter anderem für diese fundamentalen Erkenntnisse in der organischen Chemie wurde Fischer 1902 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Bis heute gilt Emil Fischer, dessen Todestag sich 2019 zum 100. Mal jährt, als der Vater der Kohlenhydrat-Chemie. Mehr als hundert Jahre nach Fischers Erkenntnissen wissen wir, dass Kohlenhydrate nicht nur Energielieferanten sind, sondern überall in der belebten Natur von großer Bedeutung für eine Vielzahl lebenswichtiger biochemischer Prozesse sind. Daher trifft die Bezeichnung „polyfunktionell“ für Kohlenhydrate gleich im doppelten Sinn zu: Ihre Struktur ist von mehreren funktionellen Gruppen gekennzeichnet, aber auch ihre Funktionen sind außerordentlich divers.

In der Natur liegen die meisten Kohlenhydrate als Biopolymere vor, bei denen einzelne Zuckerbausteine zu Oligo- oder Polysaccharidstrukturen verknüpft sind. Je nach Kettenlänge, Verzweigungsgrad und der chemischen Natur der verknüpften Kohlenhydratmonomere entstehen dabei hochkomplexe Zucker. Eines der häufigsten Polysaccharide auf der Erde ist Cellulose, die Pflanzen als Gerüstsubstanz dient und Zellwänden Stabilität verleiht. Stärke andererseits dient uns als wichtige pflanzliche Energiequelle, die wir in Nahrungsmitteln wie Kartoffeln, Mais, Weizen und Reis finden. Säugetiere wiederum speichern die aufgenommene Energie in Form von Glycogen. Glycogen kann im Körper schnell in Glucose-Monomere gespalten werden und steht dann umgehend als Energielieferant für die Verstoffwechselung in der Glycolyse bei kurzfristiger körperlicher Anstrengung zur Verfügung.<sup>[3]</sup>

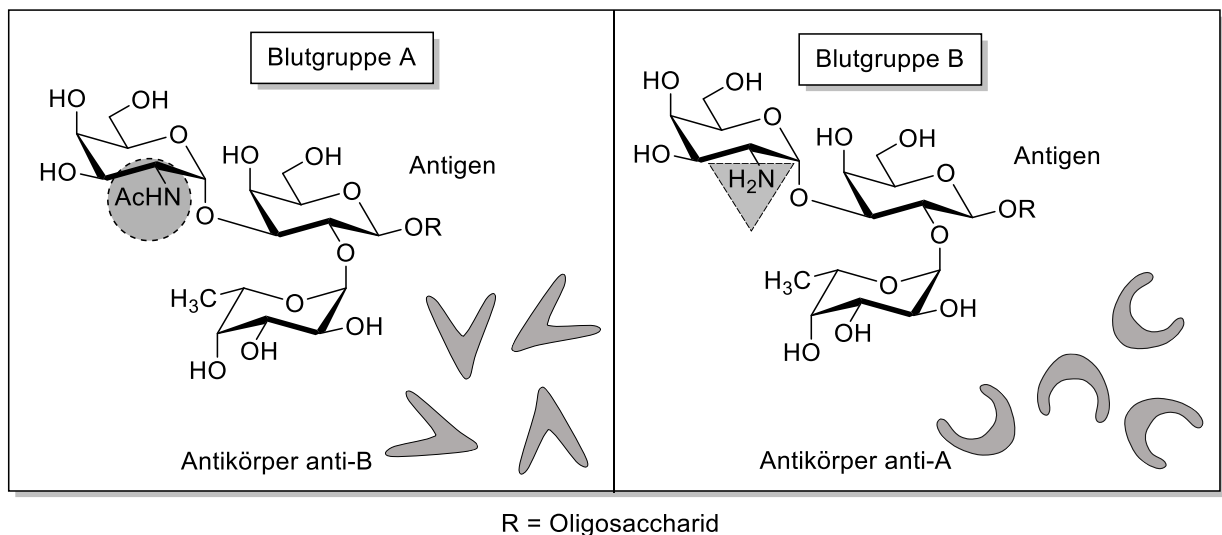
Kohlenhydrate spielen auch bei anderen Zellfunktionen eine wichtige Rolle. Nahezu jeder biochemische Prozess der Zellkommunikation wie die Zell-Zell-Erkennung, Zelladhäsion oder Signal-Transduktion wird durch die Wechselwirkung von Kohlenhydraten untereinander oder durch Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen vermittelt. Dabei spielen spezielle Proteine, die sogenannten Lektine und Selektine, eine wichtige Rolle, die Kohlenhydrat-Liganden spezifisch erkennen und binden. Einen bedeutenden Beitrag zur Bereitstellung von Kohlenhydrat-Liganden liefert eine hochkomplexe Schicht aus Glykokonjugaten, die aus stark verzweigten Oligosaccharidstrukturen, Glycoproteinen, Glycolipiden, Proteoglycanen und GPI-Ankern besteht, welche teilweise in der Lipiddoppelschicht der Zellmembran verankert sind. Diese Schicht wird als Glycokalyx bezeichnet. Sie umgibt jede eukaryontische Zelle und kann sich bis zu 100 nm und mehr in den extrazellulären Raum hinein ausdehnen. Je nach Zelltyp sind unterschiedliche Glycosylierungsmuster für die jeweilige Glycokalyx typisch und auch der Grad der Glycosylierung variiert stark. Dadurch lassen sich nicht nur Rückschlüsse auf den Zelltyp, sondern auch auf den Gesundheitszustand der Zelle oder das Zellalter ableiten. In Abbildung 1 sind beispielhaft die Zelloberflächen aus Dünndarm-Kapillaren (Abb. 1, A) und peritubulären Kapillargefäßen aus der Niere von Ratten (Abb. 1, B) miteinander verglichen. Hier ist bei den Nierenzellen eine deutlich größere und unregelmäßigere Ausdehnung der Glycokalyx in den extrazellulären Raum zu erkennen.



**Abb. 1:** TEM-Aufnahmen verschiedener Gefäßzellen aus Rattengewebe. Deutlich zu erkennen ist die unterschiedlich ausgedehnte Glycokalyx in Zellen von Dünndarm-Kapillaren (A) und peritubulären Kapillaren des Nierengewebes (B).<sup>[4]</sup>

Welchen großen Einfluss schon kleine Unterschiede im Glycosylierungsmuster der Glycokalyx von Zellen haben können, wird besonders am Beispiel der Erythrozyten deutlich. Die roten Blutkörperchen gehören zu den am häufigsten vorkommenden Zellen im menschlichen Körper und dienen nicht nur dem Sauerstofftransport sondern bestimmen auch die Blutgruppe. Erythrozyten weisen einen sehr hohen Glycosylierungsgrad auf, der aus unterschiedlichen Glycoproteinen und Glycolipiden besteht. Sie enthalten Zuckerepitope, die eine antigene

Wirkung haben und als Blutgruppen-Antigene bezeichnet werden. Die Blutgruppen A und B unterscheiden sich dabei nur minimal: Während für Blutgruppe A eine terminale *N*-Acetyl-Galaktosamin-Einheit charakteristisch ist, sind die Glycokalyx-Glycolipide der Blutgruppe B mit einem  $\alpha$ -D-Galaktosyl-Rest glycosyliert (Abb. 2). Blutgruppe A und B unterscheiden sich also nur durch eine *N*-Acetylgruppe. Ist ein Mensch Träger des Antigens der Blutgruppe A, so bildet er automatisch Antikörper gegen das Antigen der Blutgruppe B aus und *vice versa*. Bei einer Bluttransfusion mit der falschen Blutgruppe binden die eigenen Antikörper im Blutplasma an das jeweilige Antigen. Bei Kontakt zweier Zellen kommt es zur Agglutination, was letztendlich zum Verstopfen der Blutgefäße mit letaler Wirkung führen kann. Die Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper ist nur ein Beispiel aus einer Vielzahl von biochemischen Erkennungsprozessen, die Kohlenhydrate involvieren. Im folgenden Kapitel werden diese Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkung genauer betrachtet.



**Abb. 2:** Darstellung der Antigene von Blutgruppe A und B und der jeweiligen Antikörper. Antikörper von Blutgruppe A sind spezifisch gegen die Antigene von Blutgruppe B gerichtet und *vice versa*.

## 1.2 Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen und Multivalenz

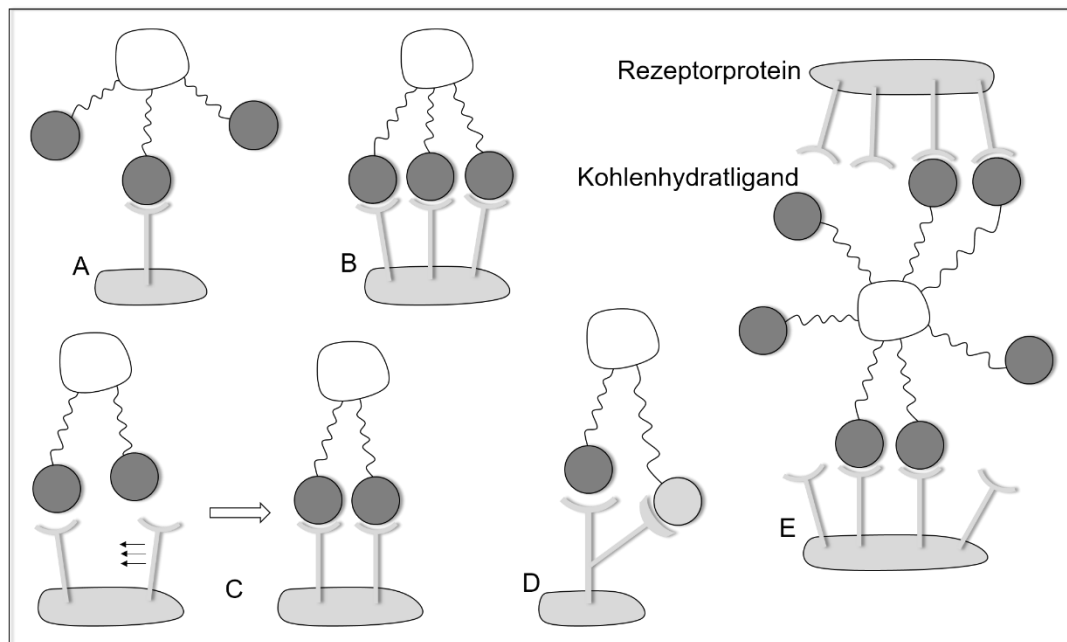
Die Glycokalyx dient als Bindeglied zwischen dem intra- und extrazellulären Raum und determiniert damit entscheidend die Funktion der Zelle. Als solches kann sie auch als Schnittstelle für die Kommunikation zwischen unterschiedlichen Zellen, Molekülen oder Geweben angesehen werden. Insbesondere bei der Wechselwirkung von menschlichen Zellen mit Bakterien oder Viren kommt dem eine große medizinische Bedeutung zu, da Mikroben Kohlenhydrat-spezifisch an die Glycokalyx der Wirtszelle adhären und diese Adhäsion mit einer Infektion im Zusammenhang stehen kann. Uropathogene *E. coli* Bakterien (UPEC)

beispielsweise verursachen Harnwegsinfektionen. UPEC-Zellen können über haarähnliche Proteinstrukturen, den sogenannten Fimbrien, an die Glycokalyx des Wirtsorganismus anhaften. Allgemein spielen für die Interaktion zwischen unterschiedlichen Zellen Proteine eine wichtige Rolle, welche eine Spezifität gegenüber bestimmten Zuckerepitopen der Glycokalyx aufweisen. Hierbei unterscheidet man zwischen Kohlenhydrat-spezifischen Immunglobulinen, die einen Teil der Immunantwort darstellen, Kohlenhydrat-bindenden Enzymen, wie zum Beispiel Glycosyltransferasen, welche Zucker als Substrat nutzen und die Biosynthese von Glycolipiden beziehungsweise -proteinen katalysieren und Lektinen, die Mono- und Oligosaccharide spezifisch erkennen und binden als Teil einer biochemischen Ereigniskaskade.<sup>[5]</sup> Lektine weisen weder enzymatische Aktivität auf, noch sind sie Immunglobuline. Sie binden Kohlenhydrat-Liganden über Kohlenhydrat-erkennende Domänen, kurz CRDs (*carbohydrate recognition domains*), welche über nicht-kovalente Wechselwirkungen Kohlenhydrate komplexieren. Abhängig von der Anzahl dieser Domänen können Lektine gleichzeitig mehrere Bindungen zu spezifischen Zuckerepitopen eingehen, was zu einer multivalenten Vernetzung von Zellen untereinander, bis hin zur Agglutination führen kann (vgl. Kap. 1.1). Voraussetzung für Multivalenz ist allerdings, dass es sich dabei sowohl um einen multivalenten Rezeptor, wie in diesem Fall das Lektin mit mehreren CRDs, als auch einen multivalenten Zuckerliganden handelt, beispielsweise ein multiantennäres Oligosaccharid oder einen synthetischen Glycocluster (Abb. 3). Dabei können die CRDs auch unterschiedliche Spezifitäten aufweisen und somit zeitgleich verschiedene Kohlenhydratstrukturen binden, was als heteromultivalente Bindung bezeichnet wird. Haben Ligand und Rezeptor identische Bindungsstellen, so handelt es sich um homomultivalente Wechselwirkungen.<sup>[6]</sup>

### 1.3 Multivalenzeffekte und Glycomimetika

Die Assoziationskonstanten für einzelne Kohlenhydrat-Lektin-Bindungen liegen im millimolaren oder hochmikromolaren Bereich und gelten damit als schwach. Dennoch vermitteln Kohlenhydrat-Lektin-Wechselwirkungen effektiv biologische Signale. Dabei spielt die Multivalenz schwacher Wechselwirkungen eine entscheidende Rolle. Durch multivalente Bindungsereignisse (Abb. 3) steigt die Avidität, also die Bindungsstärke multivalenter Wechselwirkungen, signifikant. Dadurch kann die Signalstärke nicht nur erhöht, sondern auch genau justiert werden, wodurch die Möglichkeiten der Kontrolle von Signaltransduktion weit über ein einfaches An- oder Abschalten der Interaktion hinausgehen. Vielmehr können differenzierte molekulare Befehle vermittelt und so eine Feinabstimmung von Signalen

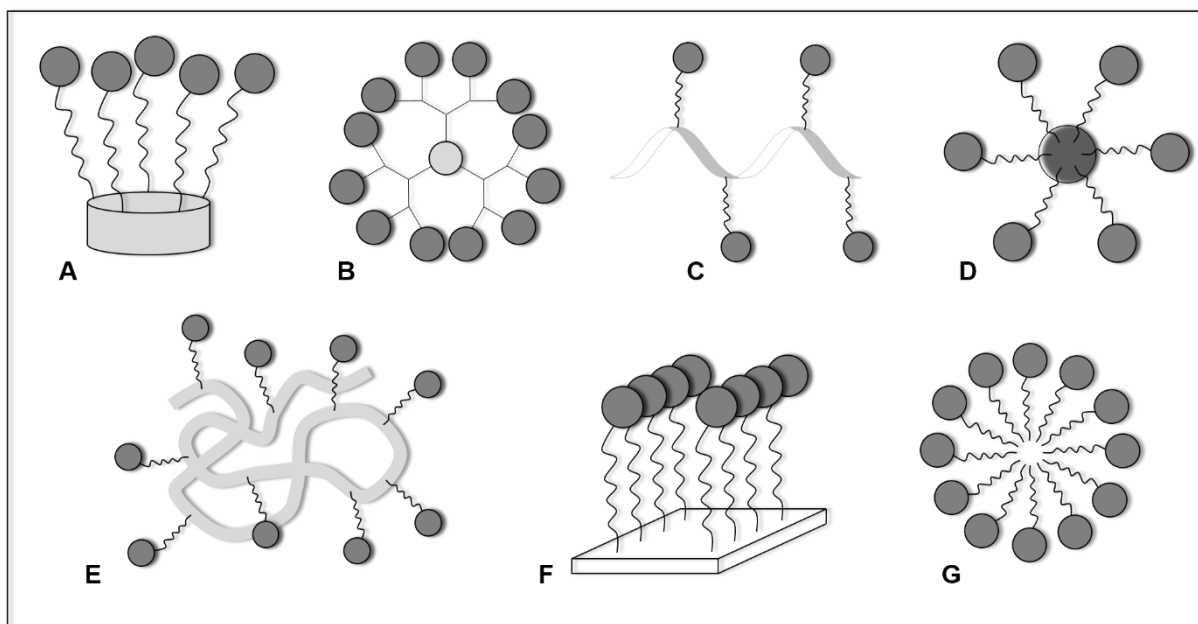
ermöglicht werden. Multivalenz kann demnach als chemisches Organisations- und Wirkprinzip verstanden werden.<sup>[6]</sup> Im Jahr 1991 untersuchten Y. C. Lee *et al.* die Bindungseigenschaften verschiedener Neoglycoproteine an Mannose-bindende Lektine und beobachteten, dass ein linearer Anstieg der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen zu einem exponentiellen Anstieg der Bindungsaffinität führte.<sup>[7]</sup> Dieses Phänomen wurde vier Jahre später von Lee und Lee als der *glycoside cluster effect* bezeichnet.<sup>[8]</sup> Allerdings wurde dabei auch klar, dass an der Zelloberfläche oder auf interzellulärer Ebene eine ganze Reihe unterschiedlicher Multivalenzeffekte auftreten und zusammenwirken, was es unmöglich macht, diese Komplexität durch ein einziges, grundlegendes Prinzip zu erklären. In Abbildung 3 ist eine Auswahl multivalenter Wechselwirkungen zusammengefasst.



**Abb. 3:** Schematische Darstellung von Multivalenzeffekten zwischen multivalentem Kohlenhydratligand und multivalentem Rezeptorprotein: Statistische Multivalenz (A), Chelateffekt (B), Clusterbildung (C), heteromultivalente Bindung an einer Nebenstelle (D), Aggregation (E).<sup>[9, 10]</sup>

Trotz intensiver Forschung sind bis heute nicht alle Details der Kohlenhydrat-Erkennung verstanden, die für die Zellkommunikation verantwortlich sind. Die Untersuchung der Mechanismen multivalenter Bindungsereignisse in der biologischen Umgebung ist nicht immer einfach, da bei der Isolierung von natürlichem Zellmaterial ein hohes Maß an Mikroheterogenität auftritt. Diese entsteht aufgrund einer lückenhaften Biosynthese, kleinster Veränderungen der Konformation oder Variation funktioneller Gruppen an spezifischen Positionen innerhalb der Oligosaccharidstrukturen der Glycokalyx, welche eine definierte und einheitliche Umgebung für die Untersuchung dieser Wechselwirkungen nahezu unmöglich

macht. Folglich wurde in der Vergangenheit eine Vielzahl unterschiedlicher Glycomimetika synthetisiert, die als Modellsysteme für die natürliche Zelloberfläche und für die Untersuchung von Kohlenhydrat-Erkennung dienen sollen.<sup>[11, 12, 13]</sup> Diese bieten entscheidende Vorteile gegenüber dem natürlichen Zellmaterial. Durch die Beschränkung der Synthese auf die funktionellen Bereiche der natürlichen Vorbildstruktur ist der synthetische Aufwand überschaubar und kosteneffizient. Mit Hilfe von Glycomimetika können definierte Systeme erhalten werden, welche in großen Mengen verfügbar sind. Außerdem lassen sich Mimetika durch unterschiedlichste Gerüstarchitekturen, Linkermoleküle, Zuckerliganden und Ligationsmethoden relativ leicht variieren und damit ideal an die Rezeptoreigenschaften des zu testenden Proteins anpassen. In Abbildung 4 sind verschiedene Modellsysteme gezeigt. Neben relativ kleinen, niedrigvalenten Glycoclustern (Abb. 4, A) lassen sich auch hochvalente Glycodendrimere<sup>[12]</sup> (Abb. 4, B) darstellen. Dendrimere sind aus sich wiederholenden Einheiten in Generationen um einen Kern aufgebaut. Die ersten Vertreter wurden 1985 von Newkome *et al.* als „Arborole“,<sup>[14]</sup> beziehungsweise von Tomalia *et al.* als „PAMAM“<sup>[15]</sup> (Polyamidoamin)-Dendrimere vorgestellt. Sie zeichnen sich durch einen hohen Verzweigungsgrad, eine hohe Symmetrie und eine große Dichte an funktionellen Gruppen in der Peripherie aus, welche mit Zuckern ausgestattet Glycodendrimere ergeben. Für Untersuchungen im supramolekularen Kontext lassen sich auch Oligonucleotide (Abb. 4, C),<sup>[16]</sup> Nanopartikel (Abb. 4, D)<sup>[17]</sup> und Peptide (Abb. 4, E)<sup>[18, 19]</sup> mit Zuckern funktionalisieren. Da Multivalenzeffekte in der Natur immer in einem supramolekularen Kontext auftreten, werden außerdem größere Anordnungen von Glycoclustern eingesetzt, die sogenannten Glycoarrays. Dazu zählen Glyco-SAMs (*self-assembled monolayer*) (Abb. 4, F)<sup>[20]</sup> oder Glycomizellen (Abb. 4, G),<sup>[21, 22]</sup> mit denen sich künstliche Oberflächen erzeugen lassen. Diese ähneln dem natürlichen Vorbild der Glycokalix, bieten aber ein definiertes Glycosylierungsmuster.



**Abb. 4:** Schematische Darstellung verschiedener Architekturen von Glycomimetika: Glycocluster (A), Glycodendrimere (B), Glyco-Oligonucleotide (C), Glyconanopartikel (D), Glycopeptide (E), Glyco-SAMs (F), Glycomizellen (G).<sup>[10, 23]</sup>

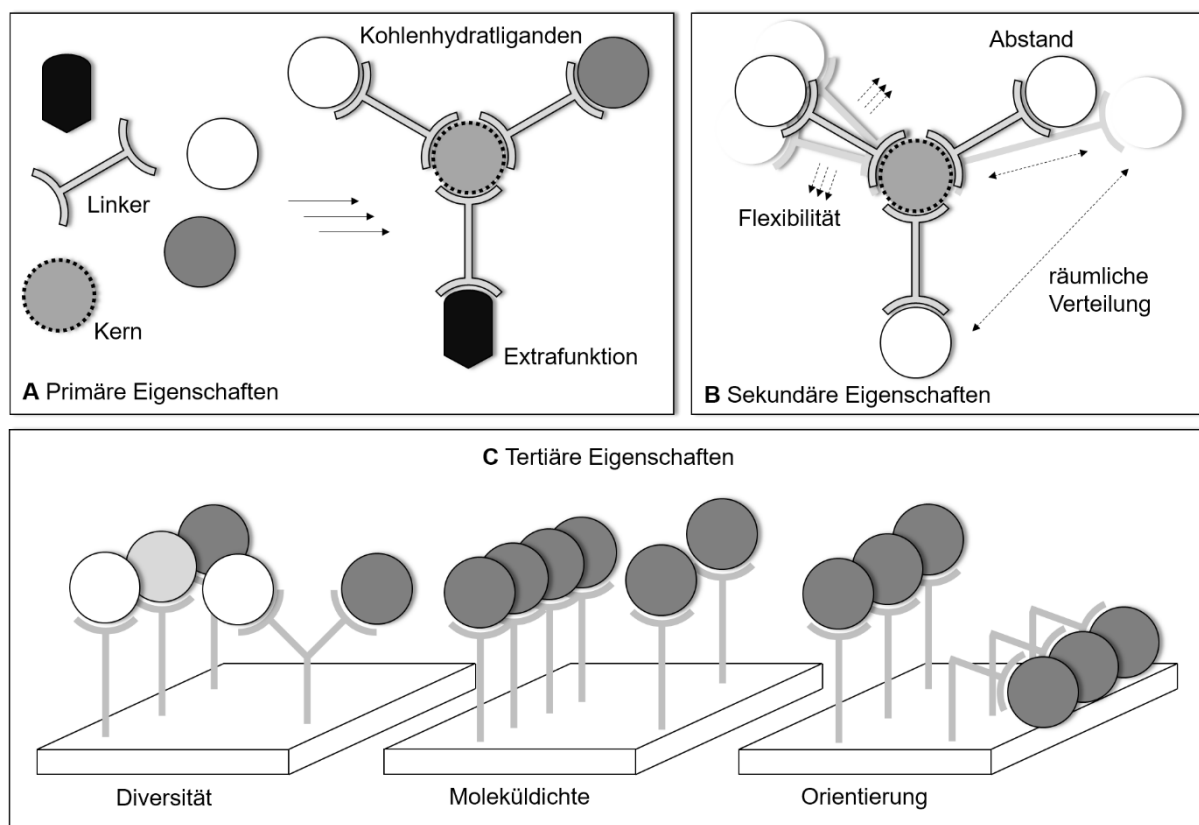
#### 1.4 Einfluss struktureller Eigenschaften auf die Kohlenhydraterkennung

Um die Wirkungsweisen biochemischer Prozesse untersuchen zu können, stehen Multivalenzeffekte im Fokus der aktuellen Forschung. Entscheidend für das Potential eines guten Inhibitors sind dabei nicht nur die terminalen Zuckerliganden, die spezifisch von den jeweiligen Lektinen erkannt und gebunden werden können. Einen wesentlichen Einfluss auf gutes Bindungsverhalten hat die gesamte Struktur des jeweiligen Glycomimetikums. Bereits Mitte der neunziger Jahre beschrieben Lee *et al.*, dass der Grad der Affinitätserhöhung durch multivalente Bindungen von Lektin zu Lektin sehr unterschiedlich ausgeprägt sei.<sup>[8]</sup> Für einen effektiven Multivalenzeffekt wie den *glycoside cluster effect* muss daher ein Lektin mit geeigneter Art und Anzahl von Bindungsstellen zur Verfügung stehen. Auf der anderen Seite wird ein multivalenter Ligand benötigt, welcher die richtigen Zucker im geeigneten Abstand und der richtigen Orientierung anbieten kann.

Für die Synthese multivalenter Strukturen ist eine gezielte Herangehensweise ausschlaggebend. Abhängig von der Anzahl der Valenzen reagiert das Kernmolekül gleich mehrfach mit dem jeweiligen Reaktionspartner und liefert ein Produkt, welches sich durch hohe Ausbeuten und eine leichte Aufreinigung auszeichnen sollte. Insbesondere die Synthese von heteromultivalenten Strukturen erfordert eine hohe Chemo- beziehungsweise Regioselektivität

in der Synthese. Außerdem ist die Wahl der Grundbausteine, wie etwa des Linkers, von entscheidender Bedeutung. Muss dieser Teil zwischen der Kohlenhydrateinheit und dem Kernmolekül lang oder eher kurz sein, damit flexibel oder rigide, sterisch anspruchsvoll oder soll er eine Extrafunktion erfüllen? Auf diese Fragen gibt es keine pauschale Antwort, da diese Parameter immer zum untersuchten Rezeptor-Protein passen müssen. Es gilt also, für jede Anwendung ein maßgeschneidertes Modellsystem zu entwickeln, was bereits durch Forschungsgruppen weltweit zu einer Vielzahl synthetisierter Glycomimetika geführt hat.<sup>[10, 24, 25]</sup> Einen Großteil davon nehmen relativ kleine Glycokonjugate ein, die sogenannten Glycocluster. Ihre Eigenschaften wurden kürzlich, in Analogie zu dem, was bei Peptiden und Proteinen üblich ist, in primäre, sekundäre und tertiäre strukturelle Eigenschaften beziehungsweise Elemente eingeteilt, um zu einem besseren Verständnis beizutragen, wie Multivalenz organisiert ist.<sup>[13]</sup> Als primäre Aspekte lassen sich die Basisstrukturen beschreiben, welche aus Kernmolekül, Kohlenhydrat-Ligand und einer verbindenden Linker-Einheit bestehen, sowie die Art der Bindungsbildung untereinander. Sekundäre Aspekte beschreiben die Eigenschaften des Linkermoleküls wie die Länge zwischen Kern- und Kopfeinheit, aber auch den Abstand zwischen den terminalen Zuckerliganden, die Flexibilität und die Ausrichtung im dreidimensionalen Raum. Als Tertiärstrukturäquivalent dienen supramolekulare Eigenschaften. Hierzu zählen der Einfluss der Moleküldichte auf einer funktionalisierten Oberfläche, die Diversität, die durch Einsatz von heteromultivalenten Glycoclustern erhöht werden kann oder eine Extrafunktion innerhalb des Linkers, um dessen Orientierung und räumliche Anordnung auf einer Oberfläche verändern zu können. Zur Veranschaulichung sind diese drei Aspekte in Abbildung 5 zusammengefasst.



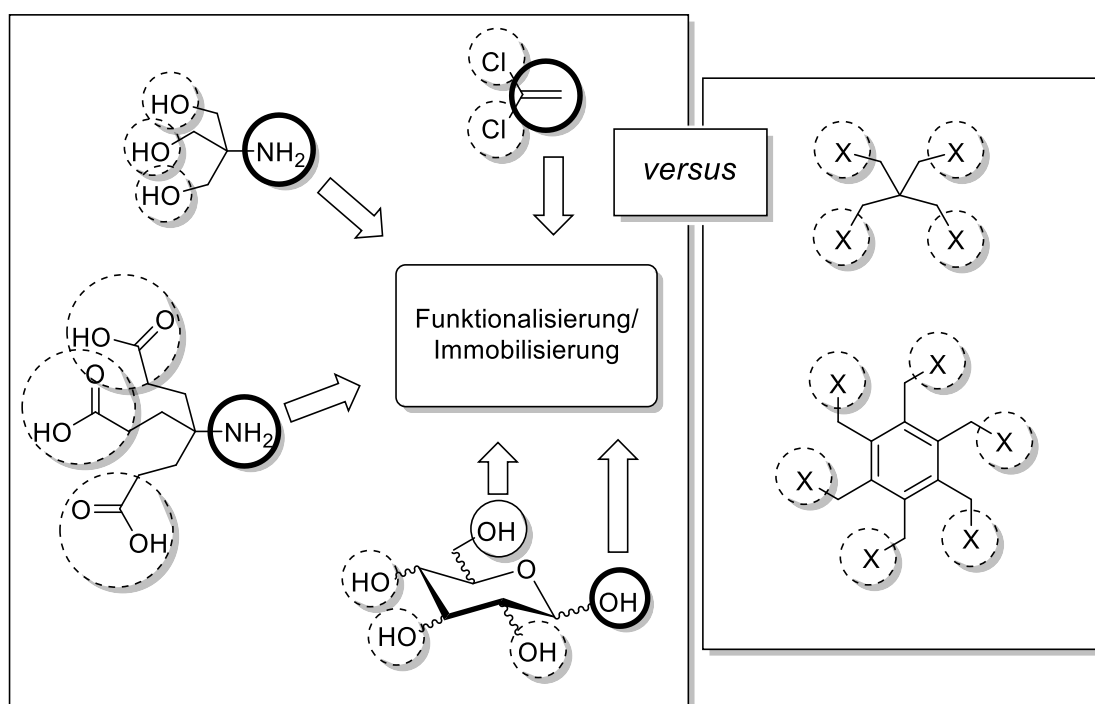


**Abb. 5:** Darstellung verschiedener Strukturebenen von Glycoclustern. Zu den primären Eigenschaften (A) zählt die Auswahl unterschiedlicher Liganden, eines Kernmoleküls, Linker mit gegebenenfalls einer Extrafunktion und die Ligationsmethode. Sekundäre Eigenschaften (B) beschreiben die räumliche Anordnung, die Linkerlänge und die Flexibilität des Linkers. Unter tertiären Eigenschaften (C) sind Einflüsse von Diversität bzw. Heterogenität, Moleküldichte und Orientierung im supramolekularen Kontext zusammengefasst.<sup>[13]</sup>

Das Kernmolekül eines Glycoclusters bildet die Gerüststruktur des Moleküls. Dabei kann man auf recht unterschiedliche aliphatische oder aromatische Moleküle mit unterschiedlicher Valenz zurückgreifen. Auch multifunktionelle Strukturen wie die Kohlenhydrate werden als Basis für die Glycoclustersynthese genutzt. Dies wurde erstmals von der Arbeitsgruppe Lindhorst vorgeschlagen<sup>[26, 27, 28, 29]</sup> und beispielsweise von Bundle *et al.* für die Synthese eines Liganden für das Shigatoxin verwendet.<sup>[30]</sup> Dabei können sowohl Mono- als auch Oligosaccharide und sogar Cyclodextrine zum Einsatz kommen.<sup>[11]</sup>

Andererseits sind auch symmetrische, kleine Moleküle wie Methallyldichlorid,<sup>[31, 32]</sup> die auf Newkome *et al.* basierte 4-Amino-4-(2-carboxyethyl)-heptandisäure<sup>[33, 34]</sup> oder Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (TRIS)<sup>[35, 36]</sup> einfache molekulare Plattformen, um Einfluss auf die Struktureigenschaften des resultierenden Clustermoleküls zu nehmen. Außerdem bieten sie den Vorteil einer Funktionalität am fokalen Punkt, eine Doppelbindung beziehungsweise eine Aminogruppe, die sich orthogonal zum Rest des Moleküls funktionalisieren lassen (Abb. 6).

Daraus resultiert eine Vielzahl von Möglichkeiten für die weitere regio- beziehungsweise chemoselektive Funktionalisierung oder Oberflächen-Immobilisation von Glycoclustern. Auch andere Gerüststrukturen lassen sich in dieser Weise weiter verzweigen und somit zu Dendrimeren ausbauen. Zwar können auch homofunktionalisierte, aliphatische Gerüststrukturen wie Pentaerythrit in orthogonal funktionalisierte Derivate umgewandelt werden, jedoch ist dies mit einem erheblichen synthetischen Aufwand verbunden.<sup>[37, 38]</sup> Aromatische Kernmoleküle können ebenfalls homofunktionalisiert sein (Abb. 5, rechts), dabei kommt es allerdings leicht zu einer sterischen Hinderung der Liganden, da ihre Anordnung im Raum durch die Planarität des Aromaten erheblich eingeschränkt wird.



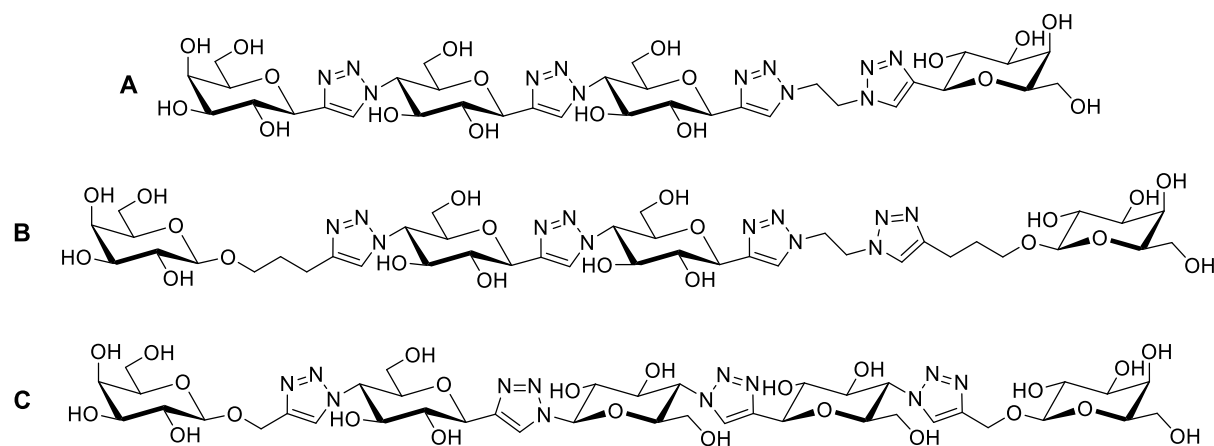
**Abb. 6:** Orthogonale Funktionalisierbarkeit von MDC-, TRIS-, Newcome-Typ- und Zucker-Kernmolekül (links) im Vergleich zu aliphatischen und aromatischen Gerüststrukturen (rechts).

Im Gegensatz dazu bietet ein Zuckermolekül als Kerneinheit die Möglichkeit abgestufte Reaktivitäten innerhalb der Kohlenhydrat-Hydroxygruppen zu nutzen, entweder zur Glycosylierung oder zur Funktionalisierung mit weiteren Linker-Einheiten beziehungsweise zur Immobilisierung auf Oberflächen. Hierbei bieten sich das anomere Zentrum und die primäre  $\text{OH}$ -Gruppe als regioselektive Reaktionspartner an. Durch eine geeignete Schutzgruppenstrategie wird außerdem die Synthese von Heteroglycoclustern möglich, da regioselektive, konsekutive Glycosylierungsreaktionen leichter realisiert werden können. Je größer die Vielfalt an funktionellen Gruppen innerhalb eines Kernmoleküls, desto einfacher lassen sich, mit Hilfe einer geeigneten Schutzgruppenstrategie, unterschiedliche Ligationsmethoden für die

Glycoclustersynthese anwenden. So erhöht sich die Bandbreite von unterschiedlichst funktionalisierten Glycoclustern für die Erforschung von Kohlenhydrat-Lektin-Wechselwirkungen.

Eine gesteigerte Avidität ist nicht allein auf die Verfügbarkeit beziehungsweise Valenz von Liganden zurückzuführen. Eine wichtige Rolle spielt die Topologie eines Glykokonjugats.<sup>[39]</sup> Im Fokus der sekundären Strukturmerkmale steht daher die räumliche Anordnung der Zuckerliganden, wie diese durch die Wahl von geeigneten Kernmolekülen und Linkereinheiten beeinflusst werden kann und wie sich diese strukturellen Eigenschaften auf die biologischen Eigenschaften auswirken. Das Kernmolekül gibt dabei nicht nur die Anzahl der Valenzen vor, auch der Abstand zwischen den Linkern und damit der Zuckerliganden kann so gesteuert werden. Insbesondere Peptidsequenzen<sup>[40, 41]</sup> oder DNA-Gerüststrukturen<sup>[42]</sup> werden verwendet, um den signifikanten Einfluss der räumlichen Darstellung auf die Bindungsaffinität nachzuweisen. Im Falle eines Kohlenhydratgerüsts beeinflusst schon die Konfiguration des anomeren Zentrums am Zucker-Kern die Bindungseigenschaften des resultierenden Glycoclusters. So konnten von Köhn *et al.* in einem *Enzyme-linked Lectin Assay* (ELLA) mit dem Lektin *Concanavalin A* (ConA) gezeigt werden, dass ein Mannose-funktionalisierter, pentavalenter Cluster auf Basis von  $\alpha$ -D-Glucose eine bessere Bindungsaffinität zeigt, als der analoge Glycocluster, der auf dem  $\beta$ -Anomer der Glucose aufgebaut wurde.<sup>[43]</sup>

Die Linkereinheiten, die für die Struktur des Glycoclusters ebenfalls wichtig sind, können nach Länge und Hydrophilie variiert werden. Ist die Kristallstruktur des Rezeptorproteins bekannt, so kann die Länge des Linkers genau auf den Abstand der Bindungsdomänen abgestimmt werden. Im Falle von LecA, einem Galaktose-spezifischen Lektin des Bakteriums *Pseudomonas aeruginosa*, konnten Pertici *et al.* nachweisen, welchen entscheidenden Einfluss kleinste Änderung in der Länge eines Linkers haben können. In einem *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) wurden drei divalente, rigide Glycocluster (Abb. 7) mit dem oben genannten Lektin getestet und mit einer monovalenten Kontrollsubstanz verglichen. Während Cluster A den Abstand zwischen zwei Bindungstaschen nicht überbrücken konnte und damit eine geringere Bindungsstärke als die Kontrollsubstanz zeigte, erhöhten Cluster B und C die Bindungsstärke um das 272- bzw. 3780-fache (bezogen auf eine Zuckereinheit).<sup>[44]</sup> Eine Verlängerung des Linkers und die damit erhöhte Flexibilität führt allerdings nicht unbedingt zu einer optimalen Chelatisierung des Rezeptorproteins.<sup>[24, 45]</sup>



**Abb. 7:** Divalente Glycocluster nach Pertici *et al.*. Hier entscheiden kleinste Variationen in der Länge des Clusters über Abnahme (Cluster A) oder signifikante Zunahme (Cluster B < C) der Bindungsaffinitäten im Vergleich zur monovalenten Kontrollsubstanz.<sup>[44]</sup>

Auch durch Variation der Hydrophilie eines Linkers wird die Bindungsaffinität des Clusters beeinflusst. Heidecke *et al.* synthetisierten Thioether-vernetzte Glycodendronen, deren Sulfidgruppen durch Einsatz von Magnesium-monoperoxyphthalat zu den entsprechenden Sulfonylgruppen oxidiert wurden. Mittels ELISA wurde eine vierfache Verminderung der inhibitorischen Potenz des oxidierten Produkts festgestellt.<sup>[46]</sup> Hilfreich bei der Wahl des Linkers können auch Moleküldynamik-Simulationen<sup>[47]</sup> oder Computer-gestützte molekulare Modellierungen<sup>[48]</sup> sein, wodurch der optimale Abstand zur Bindungstasche ermittelt werden kann und so auch komplexere Multivalenzeffekte zwischen mehreren Bindungstaschen der Lektine vorhergesagt werden können.

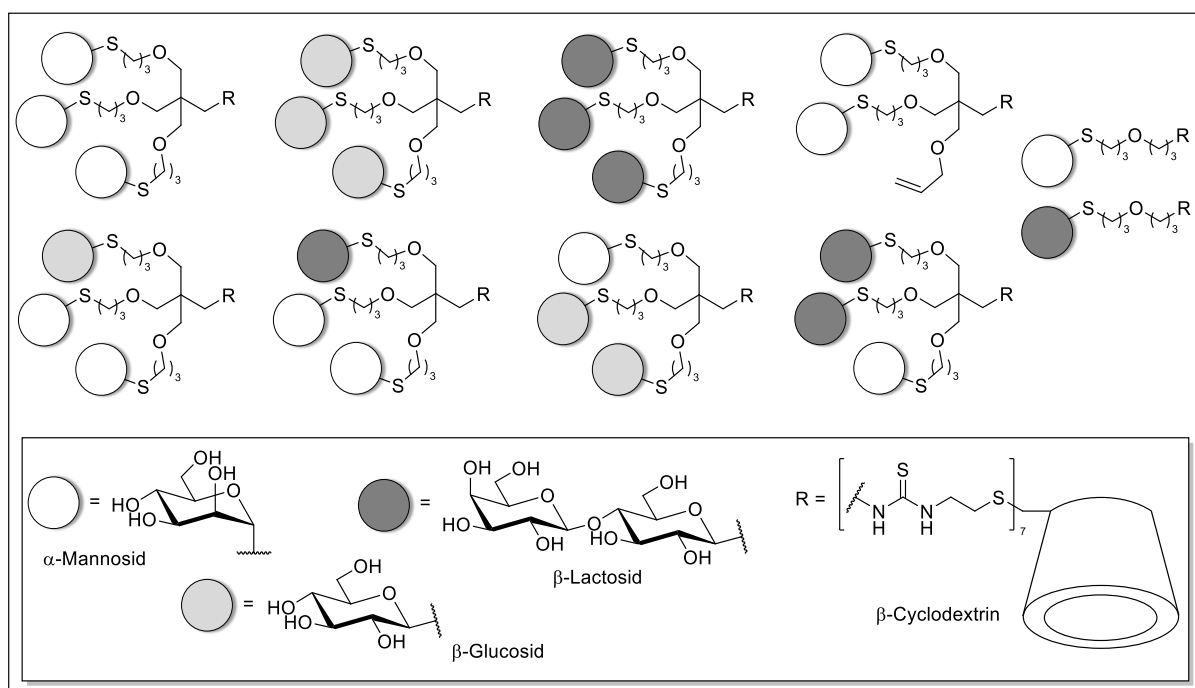
Um mehr Details über die Mechanismen von Kohlenhydrat-Lektin-Wechselwirkungen in einer biologischen Umgebung zu erfahren, werden Glycocluster in supramolekularen Systemen eingesetzt. Hierzu eignen sich vor allem sogenannte Glycoarrays, wie beispielsweise Glyco-SAMs.<sup>[49, 50, 51, 52]</sup> In diesem supramolekularen Kontext treten Eigenschaften auf, die nicht mit den vorher diskutierten primären und sekundären strukturellen Aspekten beschrieben werden können und werden daher als tertiäre Strukturelemente vorgeschlagen. Deren Eigenschaften beschreiben unter anderem, wie Einfluss auf die Orientierung der Zuckerliganden genommen werden kann, wodurch Multivalenz organisiert und kontrolliert wird.

Besonders einfach lassen sich Glycocluster mit einer orthogonalen funktionellen Gruppe am fokalen Punkt des Kernmoleküls auf verschiedenen Oberflächen, wie Gold-, Polystyrol- oder Glasoberflächen immobilisieren. Als einer der ersten untersuchten Kahn *et al.* den Einfluss von Moleküldichte auf das Kohlenhydrat-Lektin-Bindungsverhalten. Zwei unterschiedlich

glycosylierte SAMs wurden mit dem *Bauhinia purpurea* (BP)-Lektin getestet. Während eine größere Dichte des einen Saccharids zu erhöhter Bindung führte, konnte das andere Saccharid bei kleinerer Dichte besser gebunden werden. Obwohl sich die beiden Saccharideinheiten nur minimal unterschieden, konnte die Lektinbindung durch Änderung der Moleküldichte auf der Oberfläche geschaltet werden.<sup>[53]</sup> In einem anderen Ansatz testeten Wehner *et al.* die bakterielle Adhäsion von Typ-1-fimbrierten *Escherichia coli* (*E. coli*)-Bakterien an mannosylierte Oberflächen, wobei hier die Dichte der Moleküle auf der Oberfläche über monovalente und polyvalente Glycocluster moduliert wurde. Die beste Adhäsion konnte für monovalente Mannoside bei hoher Konzentration und für polyvalente Glycocluster bei niedriger Konzentration beobachtet werden.<sup>[54]</sup> Noch genauer lässt sich die Struktur der Glycokalyx durch künstliche Lipiddoppelschichten mimikrieren, etwa durch amphiphile  $\beta$ -Cyclodextrine, deren Kavitäten anschließend für die Immobilisierung von Glycomimetika genutzt werden.<sup>[55]</sup> Auf diese Weise kann die Oberfläche beliebig in der Zusammensetzung variiert werden. Dadurch wurde festgestellt, dass sowohl die Dichte, als auch die Verwendung von Homo- bzw. Heteroglycoclustern einen großen Einfluss auf die Aggregation von Lektinen haben. Flitsch *et al.* nutzten Dimyristoyllecithin für den Aufbau einer Lipiddoppelschicht, in welcher Pyren-perfluoralkylglycoside verankert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die enzymatische Glycosylierung von geclusterten Glycolipiden wesentlich schneller war als bei dispergierten Glycokonjugaten.<sup>[56]</sup> Weiterhin synthetisierten Schwekendiek *et al.* Modellsysteme zur Untersuchung der konformationellen Kontrolle innerhalb zellulärer Membranen. Dazu wurden Glycithymidin-Derivate in Mizellen aus Natriumdodecylsulfat integriert und eine Photodimerisierung durch Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge von 295 nm initiiert. Die folgende [2+2]-Photocycloaddition führte zu einer Beschränkung der konformationellen Flexibilität.<sup>[21]</sup> In der Natur durchlaufen glycosylierte Zelloberflächen einen ständigen Wechsel von enzymatisch katalysierten Glycosylierungsreaktionen und lokalen konformationellen Umorientierungen. Daher spielen dynamische und Orientierungs-Aspekte bei der Charakterisierung glycosylierter Oberflächen eine wichtige Rolle. Hierzu werden schaltbare Linkereinheiten verwendet, um die Orientierung der bindungsbeteiligten Zuckerliganden durch einen äußeren Anreiz beeinflussen zu können. Beispielsweise konnte durch die Funktionalisierung eines Linkers mit photoschaltbaren Azobenzolderivaten ein reversibles An- und Abschalten bakterieller Adhäsion gemessen werden, was in Kapitel 2.3 näher erläutert werden soll.

## 1.5 Heteroglycocluster

Seit Beginn der Entdeckung von Multivalenzeffekten wurden Glycomimetika vorrangig entwickelt um Bindungsaffinitäten zwischen Ligand und Rezeptor durch eine Erhöhung der Anzahl von Bindungsstellen zu optimieren. Allerdings wurde dabei nicht berücksichtigt, dass Lektine in der Natur zwar spezifisch Liganden binden, sich diese jedoch in einer sehr heterogenen und supramolekularen Umgebung der Glycokalyx befinden. Es ist schwer vorstellbar, dass diese Diversität keinen Einfluss auf Multivalenzeffekte bei der Ligandenbindung hat. Daher werden zunehmend auch heterogene Glycokonjugate für die Erforschung von Bindungsmechanismen und deren Einfluss auf Multivalenzeffekte genutzt.<sup>[13, 57]</sup> Um zu untersuchen, wie sich die Zusammensetzung einer unterschiedlich glycosylierten Zelloberfläche auf die Regulierung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen auswirkt, synthetisierten Gómez-García *et al.* eine Bibliothek von 7-, 14- und 21-valenten Glycoclustern mit unterschiedlicher Zuckerzusammensetzung und Moleküldichte (Abb. 8).<sup>[58, 59, 60]</sup>

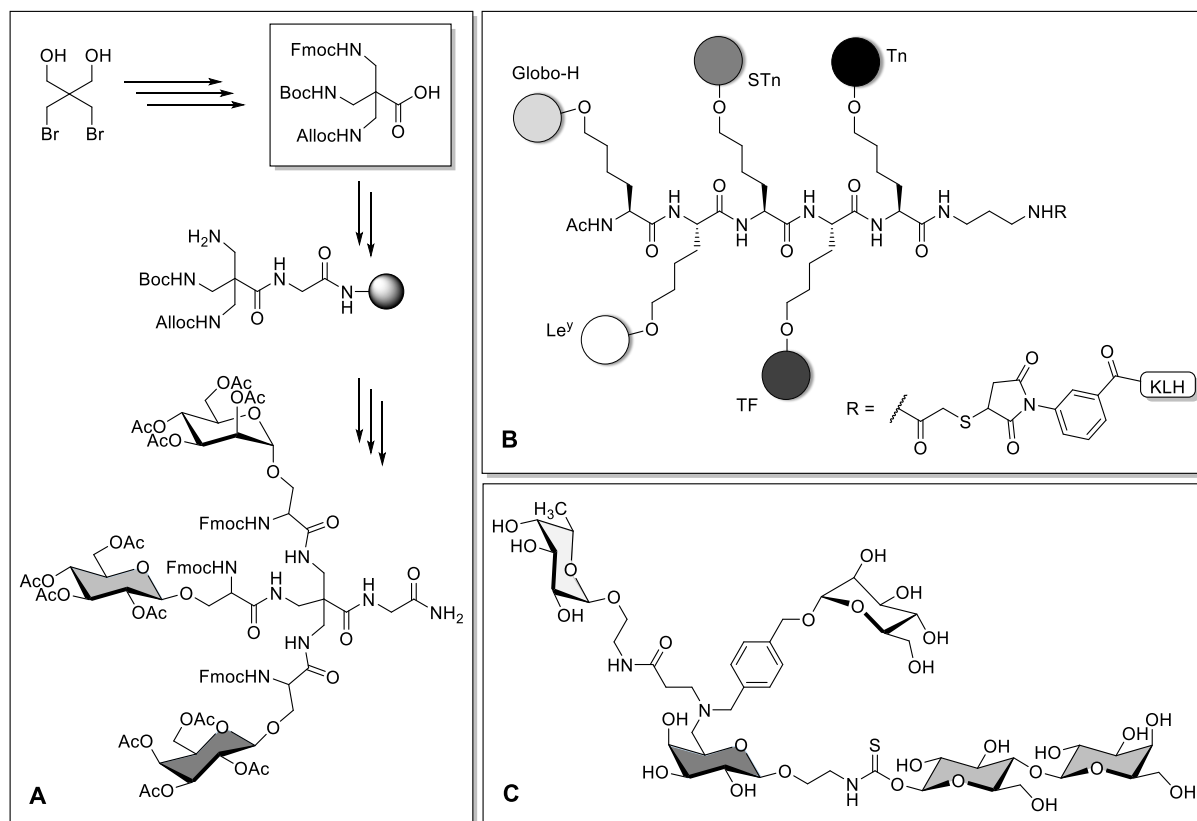


**Abb. 8:** Bibliothek von Heteroglycoclustern mit unterschiedlicher Glycosylierung und Moleküldichte. Die Untersuchung der Bindungseigenschaften ergab einen signifikanten Einfluss des nicht-spezifisch bindenden Sekundärzuckers.

Dazu wurden tri-*O*-allylierte Pentaerythrit-Derivate über radikal-initiierte Thiol-En-Clickreaktionen mit dem jeweiligen Kohlenhydrat verbunden. Als Kohlenhydrat-Donoren wurden Thiol-funktionalisierte α-Mannoside, β-Glucoside und β-Lactoside verwendet, deren Addition an die zur Verfügung stehenden Allylgruppen über die Anzahl der eingesetzten

Äquivalente gesteuert wurde. Die resultierenden Homo- und Heteroglycocluster wurden anschließend an der fokalen Hydroxymethylgruppe NCS-funktionalisiert und auf einem  $\beta$ -Cyclodextrin-Gerüst verankert. Die Bindungseigenschaften der resultierenden Heteroglycocluster wurden mit dem  $\alpha$ -Mannose- und  $\alpha$ -Glucose-spezifischen Lektin ConA und dem  $\beta$ -Lactose-spezifischen Lektin PNA mittels ELLA, ITC (*isothermal titration calorimetry*), SPR (*surface plasmon resonance spectroscopy*) und Trübungsanalyse untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass bei großen Moleküldichten trotz Anwesenheit unspezifischer Zuckerreste die heterovalenten Glykokonjugate bessere Bindungsaffinitäten zeigten als deren homovalente Lektin-spezifische Analoga. Die Autoren leiteten aus diesem Befund einen „Heterocluster Effekt“ ab.<sup>[58]</sup> Thermodynamische Messdaten legen nahe, dass dieser Effekt durch einen Entropie-Enthalpie-Ausgleich hervorgerufen wird. Dadurch kann in Anwesenheit eines nicht-spezifischen Zuckers ein *bind-and-slide*-Mechanismus ausgelöst werden, welcher zu erhöhter Bindungsstärke führen kann, sobald das spezifische Zuckerepitop vom Lektin erkannt worden ist. Im Kontext der heterogenen und dicht glycosylierten Zelloberfläche ist es sehr wahrscheinlich, dass dieser Effekt auch bei anderen Lektinen auftreten kann und ist daher von großer biologischer Relevanz.<sup>[59, 60]</sup>

Also ist es von Bedeutung, das Methodenarsenal für die Synthese von Homoglycoclustern so zu erweitern, dass auch Heteroglycocluster in großer Bandbreite zugänglich werden. Eine Herausforderung bei der Synthese heterovalenter Glykokonjugate ergibt sich, im Vergleich zu homovalenten Clustern, durch die aufwendigere Schutzgruppenstrategie. Diese wird für die orthogonale Funktionalisierung eines Kernmoleküls benötigt, wenn die Heterofunktionalisierung nicht über Reaktionsäquivalente gesteuert werden, sondern regioselektiv sein soll. Im Gegensatz zu Gómez-García nutzten Katajisto *et al.* beispielsweise das Pentaerythrit-Derivat 2,2-Bis(brommethyl)-1,3-propandiol als Basis für die Darstellung eines heterovalenten Glycoclusters.<sup>[38]</sup> Durch selektive Schützung/Entschützung, Substitution und Reduktion konnte in einer elfstufigen Synthese ein orthogonal funktionalisiertes Kernmolekül dargestellt werden, welches drei orthogonal geschützte Aminogruppen und eine fokale Carboxylgruppe für eine Peptidkupplungsreaktion aufweist (Abb. 9, A). So konnten in einer Festphasensynthese nach sequenzieller Entschützung und Peptidkupplung mit drei verschiedenen glycosylierten Aminosäuren trivalente Glycocluster erhalten werden. Durch Umwandlung von 2,2-Bis(brommethyl)-1,3-propandiol in ein Pentaerythrittetraamin-Derivat<sup>[61]</sup> konnte die Synthese zwar um drei Stufen verkürzt werden, im Vergleich zur Darstellung homovalenter Glycocluster bleibt sie dennoch aufwendig.



**Abb. 9:** (A) Orthogonal geschütztes Kernmolekül für die Synthese von trivalenten Heteroglycoclustern an fester Phase. Dabei kann jede Aminogruppe selektiv entschützt und mit einer glycosylierten Aminosäure gekuppelt werden. (B) Heterovalenter Cluster als Kohlenhydrat-basierter Krebsimpfstoff nach Ragupathi *et al.*<sup>[62]</sup> Die Gerüstpeptidsequenz trägt dabei die verschiedenen Krebs-Antigene Le<sup>y</sup> (Lewis<sup>y</sup>), Globo-H,<sup>[63]</sup> Tn (tumorassoziierter  $\alpha$ -N-Acetylgalaktosaminyrest), STn (Sialyl- $\alpha$ (2-6)Tn) und TF (Thomson Friedenreich Antigen) und ist mit einem Trägerprotein (Schlitzschnecken-Hämocyanin, KLH) verbunden. (C) Erster gemischter Glycocluster auf Basis eines Kohlenhydratkerns nach Patel *et al.*<sup>[64]</sup>

Erste heteromultivalente Glycokonjugate wurden 2001 von der Arbeitsgruppe Danishefsky als mögliche Impfstoffe gegen Krebs entwickelt.<sup>[62, 65, 66]</sup> Dazu wurden künstliche Aminosäuren synthetisiert, welche jeweils mit einer Mono- bzw. Oligosaccharidstruktur verschiedener Tumor-Antigene glycosyliert sind. Je nach Peptidkupplungssequenz der einzelnen Aminosäuren konnten unterschiedliche heteromultivalente Oligopeptide erhalten werden (beispielsweise Abb. 9, B). Diese sollten auf einem Trägerprotein immobilisiert und für die Anwendung in der Tumor-Immuntherapie evaluiert werden. Kurz darauf veröffentlichte die Arbeitsgruppe Lindhorst erste Kohlenhydrat-basierte Heteroglycocluster. Patel *et al.* nutzten dazu die orthogonale Funktionalisierbarkeit einer D-Galaktose-Kerneinheit, welche mit  $\alpha$ -D-Mannose-,  $\alpha$ -L-Fucose- und  $\beta$ -D-Lactose-Derivaten mittels Peptid- bzw. Thioharnstoffkupplung funktionalisiert wurde (Abb. 9, C).<sup>[64]</sup>



---

Im Vergleich zur Vielfalt homomultivalenter Glykokonjugate sind heterovalente Verbindungen in der Literatur bisher deutlich seltener zu finden. Dennoch zeigen aktuelle Beispiele, dass sich unterschiedliche Gerüstverbindungen zur Synthese heterogener Glycomimetika eignen, wie zum Beispiel Oligonucleotide, Cyclopeptide oder Calixarene.<sup>[67]</sup>

## 2 Stand der Forschung und Projektidee

### 2.1 Motivation

Für die Synthese neuartiger Neoglycokonjugate wurden in der Vergangenheit zahlreiche molekulare Architekturen herangezogen, bei denen unterschiedlichste Kernmoleküle mit einer Vielzahl von Kohlenhydratepitopen kombiniert und durch Wahl beziehungsweise Modifizierung der Linkereinheiten Einfluss auf die dreidimensionale Anordnung der resultierenden Strukturen genommen wurde.<sup>[13, 57]</sup> Dabei haben sich Glycocluster mit relativ kleiner molarer Masse bewährt, da sie schnell darzustellen sind, mit wenig synthetischem Aufwand in ihrer Struktur variiert werden können und ihre Reinigung leichter gelingt, als im Fall von Molekülen mit großer molarer Masse.<sup>[11]</sup> Außerdem sind Glycocluster je nach Beschaffenheit des Gerüstmoleküls variabel einsetzbar, da sie zu höherverzweigten Systemen ausgebaut oder auf unterschiedlichsten Oberflächen immobilisiert werden können. Somit lassen sich supramolekulare Anordnungen für die Untersuchung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen in einer definierten Umgebung darstellen. Um sich den Rahmenbedingungen von natürlichen Zelloberflächen anzunähern, werden dabei Systeme benötigt, deren Glycosylierungsmuster durch mehr als ein Zuckerepitop bestimmt ist. Die Darstellung von Heteroglycokonjugaten führt also zu einer Diversitätserhöhung und ermöglicht es neue Erkenntnisse über den Einfluss nicht-spezifischer Liganden auf die Kohlenhydraterkennung zu gewinnen. Da Bindungsaffinitäten jedoch nicht nur vom Liganden, sondern in hohem Maße ebenfalls von strukturellen Eigenschaften abhängen, war es außerdem Ziel dieser Arbeit, Glycocluster zu synthetisieren, mit deren Hilfe man den Einfluss von konformationellen Änderungen in einem supramolekularen Kontext auf die Kohlenhydraterkennung untersuchen kann. Dazu eignen sich schaltbare Linkereinheiten, welche durch externe Stimuli in ihrer Struktur verändert werden können, wodurch auch die räumliche Gestalt des Glycoclusters beeinflusst wird. Um sicherzustellen, dass nur der Effekt des Schaltens beobachtet wird, muss das Kernmolekül des Clusters rigide sein. Um eine möglichst variable Anwendbarkeit zu gewährleisten, sollte die Verbindung außerdem orthogonal funktionalisierbar und zur Heterofunktionalisierung mit unterschiedlichen Kohlenhydratepitopen mindestens divalent sein.

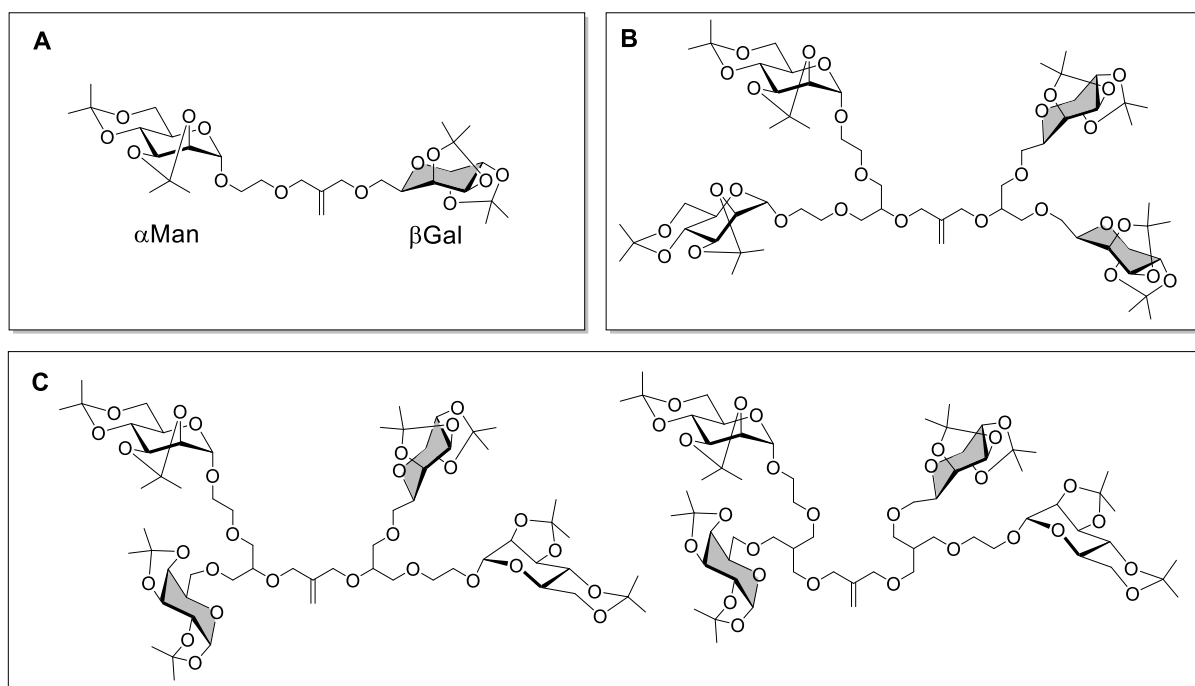
## 2.2 Was bisher geschah...

Schon früher wurde Methallyldichlorid (MDC) als Kerneinheit für die Synthese multivalenter Glycokonjugate verwendet. Seine Vorteile für die Darstellung von dendritischen Systemen wurden bereits im Jahr 1998 von Jayaraman und Fréchet eindrucksvoll gezeigt.<sup>[32]</sup> Sie beschäftigten sich mit dem Aufbau von hochverzweigten, kugelförmigen Dendrimeren, die in einer konvergenten Synthese aus aliphatischen Polyethern dargestellt wurden.<sup>[68, 69]</sup> Bei der konvergenten Synthese werden zunächst Dendrone synthetisiert, die im finalen Syntheseschritt mit dem Kernmolekül verbunden werden und auf diese Weise zum Zieldendrimer führen. Wird dazu Methallyldichlorid verwendet, sind zunächst die beiden Chlorsubstituenten in allylischer Position für eine nukleophile Substitution leicht zugänglich, während der fokale Punkt durch die Doppelbindung zunächst maskiert bleibt, dann aber zum weiteren Dendrimerwachstum aktiviert werden kann.

Bereits 2003 entwickelten Boysen *et al.* neue mannosylierte Glycodendronen auf Basis von MDC und untersuchten deren Ligand-Eigenschaften in Bezug auf das  $\alpha$ -D-Mannose-spezifische *E. coli*-Bakterium mittels ELISA. Von Fréchets Arbeiten inspiriert diente hier Methallyldichlorid als Kernmolekül und wurde in einer sich wiederholenden Williamson-Ethersynthese mit Isopropyliden-geschütztem Hydroxyethyl-mannosid umgesetzt.<sup>[70]</sup> Die Doppelbindung am fokalen Punkt des so dargestellten divalenten Clusters wurde mittels Ozonolyse in eine sekundäre Alkoholgruppe umgewandelt, die dann für eine weitere Ethersynthese mit Methallyldichlorid zur Verfügung stand. Auf diese Weise konnte ein tetravalentes, mannosyliertes Glycodendron erhalten werden. Allerdings wurde durch die sterisch abgeschirmte Lage des Kernmoleküls nur eine mittelmäßige Ausbeute erreicht, die erst durch Verlängerung des Linkers, Hydroxyethyl statt Hydroxy, gesteigert werden konnte. Eine weitere Verzweigung zum oktaivalenten Dendron konnte aufgrund der erheblichen sterischen Abschirmung der Isopropyliden-geschützten Liganden nur in einer Ausbeute von 13 %, beziehungsweise 28 % mit verlängertem Linker, realisiert werden.

Das von Boysen eingeführte Konzept wurde von Elsner *et al.* aufgegriffen und für die Synthese von gemischten Polyether-verzweigten Glycodendronen weiterentwickelt.<sup>[71]</sup> Hierzu wurden nicht nur mannosylierte Liganden eingesetzt, sondern ebenfalls D-Galaktose-Derivate über die C6-Position der D-Galaktose an das Kernmolekül gebunden. Allerdings machten die Autoren deutlich, dass eine C6-funktionalisierte D-Galaktose nicht mit C1-funktionalisierter D-Galaktose zu vergleichen ist und deren Wirkung als spezifischer Glycoligand bezweifelt werden muss. Ungeachtet dessen konnten gemischte divalente (Abb. 10, A) und tetravalente

Glycocluster (Abb. 10, B und C) auf zwei unterschiedlichen Synthesewegen erhalten werden. Divalente Homoglycocluster konnten mittels Williamson-Ethersynthese zwischen dem 1,2- und 3,4-Isopropyliden-geschützten D-Galaktosid und Methallyldichlorid, beziehungsweise zwischen 2,3- und 4,6-Isopropyliden-geschütztem Hydroxyethylmannosid und Methallyldichlorid dargestellt werden, deren Doppelbindung am fokalen Punkt anschließend durch Ozonolyse in eine Alkohol-Funktion umgewandelt wurde. In zweiter Generation wurde dann ein galaktosylierter Cluster mit Methallyldichlorid zur Reaktion gebracht und das einfach substituierte Produkt mit einem mannosylierten Cluster umgesetzt, wodurch der tetravalente Isopropyliden-geschützte Heterocluster (Abb. 10, B) mit einer Ausbeute von 59 % erhalten werden konnte. In einem weiteren Ansatz wurden schon in der ersten Generation divalente Heterocluster synthetisiert, welche dann in zweiter Generation wiederum mit Methallyldichlorid zum tetravalenten Cluster erweitert wurden. Hierbei konnte eine gesteigerte Ausbeute von 76 %, bzw. 75 % erzielt werden. Die Synthese eines oktavalenten Clusters durch sukzessive Ozonolyse und Umsetzung mit Methallyldichlorid führte jedoch aufgrund der wachsenden sterischen Abschirmung des Kerns nur zum Rohprodukt, woraus das Zielmolekül nicht isoliert werden konnte.



**Abb. 10:** Multivalente Heteroglycocluster nach Elsner *et al.* Der gemischte divalente Cluster (A) dient als Ausgangsmolekül für die Synthese der beiden tetravalenten Heterocluster (C). Der tetravalente Cluster (B) wurde aus den jeweiligen divalenten Homoclustern dargestellt.<sup>[71]</sup>

Um die räumliche Anordnung der Liganden im dreidimensionalen Raum beeinflussen oder sogar gezielt steuern zu können, wird eine Extrafunktion benötigt, die durch äußere Reize

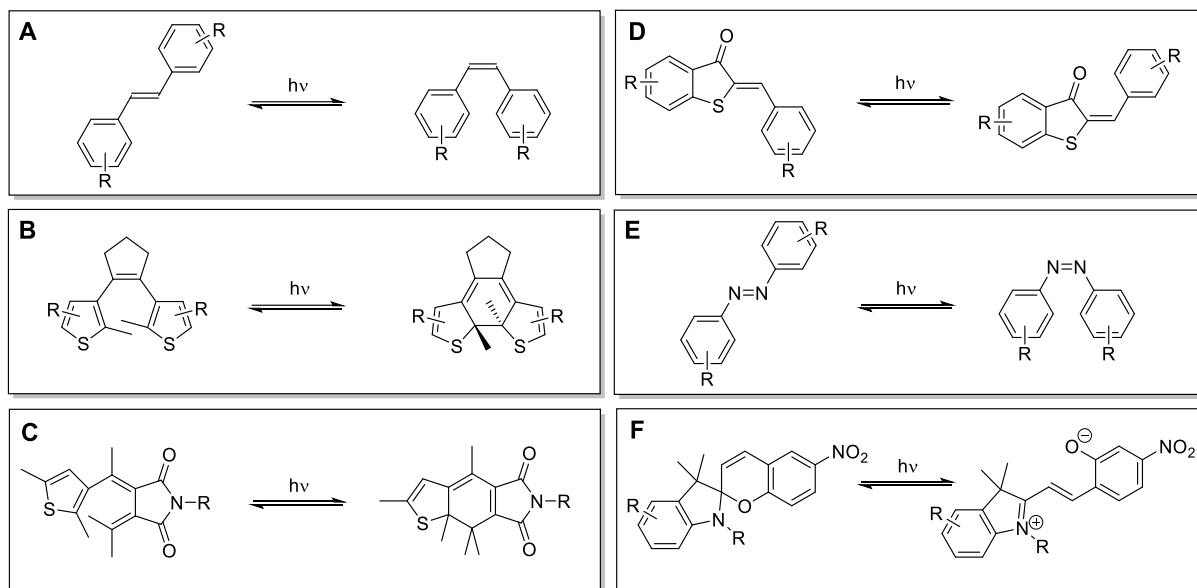
adressierbar ist, wobei das Molekül natürlich in Takt bleiben muss. Dazu eignet sich eine Reihe von Molekülgruppen, die regioselektiv aktiviert werden und auch im supramolekularen Kontext organisiert werden können. Eine Möglichkeit dazu sind die in der Literatur schon hinlänglich bekannten photoschaltbaren Moleküle, die im folgenden Kapitel näher erläutert werden sollen.

### 2.3 Kontrolle durch äußere Reize - Photoschalter

In der Natur laufen biochemische Prozesse zwischen Zellen in einer sich ständig wechselnden Umgebung ab. Ausgelöst durch äußere Einflüsse und Reize, aber auch spontan ändern Moleküle ihre Konformation oder Einbettung in einen supramolekularen Kontext, wie den der Glycokalyx. So wirken sich auch Strukturveränderungen und Moleküldynamik von Glycokonjugaten unmittelbar auf biologische Prozesse und die Kohlenhydraterkennung aus. Dabei spielt die zeitliche und räumliche Kontrolle dieser Prozesse eine wichtige Rolle. In einem Organismus können beispielsweise Proteine während des Wachstums spezifische Wechselwirkungen mit der Zellmembran eingehen, die in einem späteren Wachstumsstadium oder an einer anderen Stelle derselben Membran nicht mehr spezifisch sind.

Um zu untersuchen, welche Bedeutung solche Prozesse bei der Kontrolle von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkung haben, werden molekulare Systeme benötigt, in denen sich die Kohlenhydrat-Orientierung durch einen definierten äußeren Reiz kontrollieren lässt. In Glycoarrays kann dieser Stimulus unter anderem durch Änderung des pH-Wertes, des Redoxpotentials, des Magnetfeldes, der elektrischen Ladung, der Temperatur oder durch Licht erfolgen.<sup>[72]</sup> Die Bestrahlung mit Licht löst in der belebten Natur wichtige biochemische Prozesse wie die Photosynthese in Pflanzen oder den Sehvorgang bei Tier und Mensch aus. Aber auch im Labor bietet die Bestrahlung mit Licht entscheidende Vorteile, da die Intensität und Wellenlänge genau eingestellt werden können und somit eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung ermöglicht wird. Außerdem findet die Aktivierung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge orthogonal zu den meisten intrazellulären Prozessen statt, so dass eine Bestrahlung als nicht invasiv gelten kann. Des Weiteren erzeugt Licht keine Rückstände, wodurch eine Verunreinigung der Probe ausgeschlossen ist.<sup>[73]</sup> Voraussetzung für den Empfang von Lichtreizen sind photosensitive Moleküle oder Molekülfragmente, welche die Energie des induzierten Reizes aufnehmen und dadurch zum Beispiel eine konformationelle Änderung erfahren oder vermitteln. Diese Molekülgruppen werden als Photoschalter bezeichnet und zählen häufig zu den Chromophoren. In Abbildung 11 sind Beispiele für gängige bistabile Photoschalter nach aufsteigender Änderung des Dipolmoments nach der Bestrahlung

dargestellt. Stilbene (A) vollziehen nach Bestrahlung eine *E/Z*-Isomerisierung ähnlich wie der von Azobenzolen (E), wobei Stilbene in der *Z*-Form zur Bildung von unerwünschten irreversiblen Cyclisierungsreaktionen neigen. Der Ringschluss bei Diarylethenen (B) und Thiophenfulgiden (C) erfolgt nach einer elektrozyklischen Reaktion aufgrund der konjugierten Hexatrieneinheit in der offenkettigen Form. Diese Zyklisierung ist photochemisch reversibel möglich, thermisch allerdings irreversibel.<sup>[74]</sup> Bei Hemithioindigos (D) erfolgt ebenfalls eine *E/Z*-Isomerisierung und Spiropyrane (F) durchlaufen eine thermisch oder photochemisch induzierte heterolytische Spaltung, die zu einem offenkettigen Zwitterion führt, welches als Merocyaninform bezeichnet wird. Der Einfluss des Schaltens auf die Polarität ist bei Spiropyranen am größten.



**Abb. 11:** Schematische Zusammenstellung photoschaltbarer Moleküle: (A) Stilbene, (B) Diarylethene, (C) Thiophenfulgide, (D) Hemithioindigos, (E) Azobenzole, (F) Spiropyrane.<sup>[73]</sup>

Die am häufigsten eingesetzten und untersuchten Photoschalter sind Azobenzol und seine Derivate.<sup>[75]</sup> Azobenzol kommt in zwei Isomeren vor, dem *E*- (oder *trans*-) Isomer und dem *Z*- (oder *cis*-) Isomer, die sich reversibel ineinander überführen lassen. Die *E*-Konfiguration ist thermodynamisch ca. 10 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler als die *Z*-Form und kann durch Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge von 340 nm in die *Z*-Form überführt werden. Da diese Wellenlänge im nahen ultravioletten Bereich liegt und zellschädigend ist, sollte in biologischen Systemen eine möglichst kurze Bestrahlungsdauer zu einer messbaren biologischen Änderung führen. Das *E*-Isomer ist planar und hat ein Dipolmoment von nahezu null ( $\mu_{\text{trans}} = 0.5$  Debye). Nach dem Schalten ändert sich jedoch nicht nur die räumliche Ausrichtung der Phenylringe zueinander, sondern es kommt auch zu einer Verdrehung aus der planaren Ebene um ca. 55°. Dies hat eine

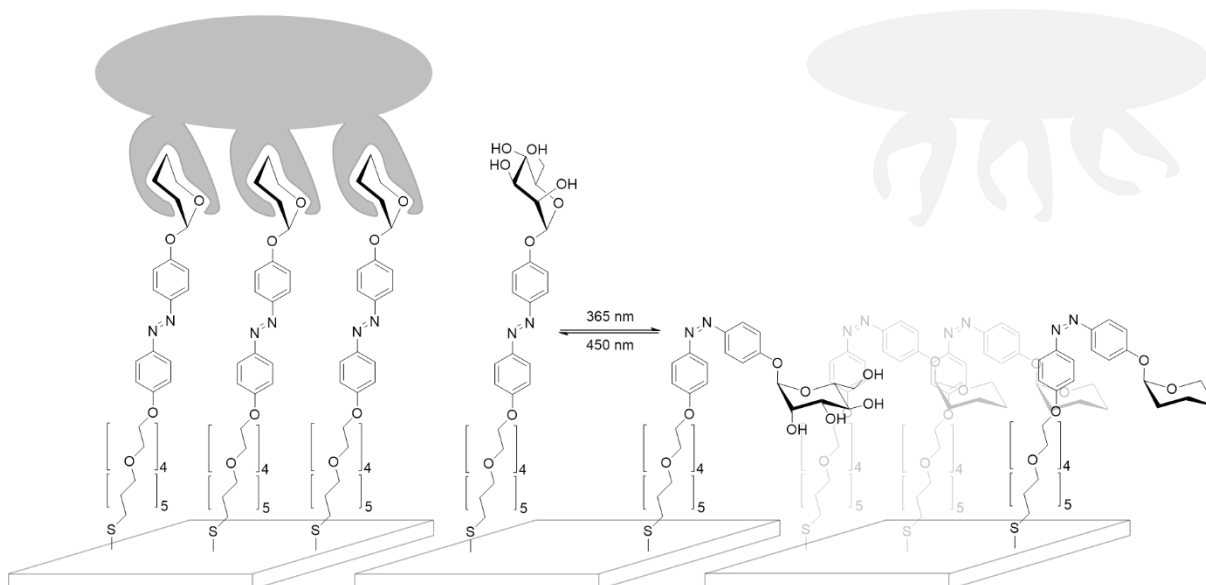
Erhöhung des Dipolmoments auf 3.1 Debye und damit eine Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Folge. Die Rückisomerisierung erfolgt entweder thermisch bei ca. 40 °C oder durch Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge von 450 nm. Vorteile von Azobenzolen sind die einfache Synthese, die hohen Quantenausbeuten und ein günstiges photostationäres Gleichgewicht. Außerdem zeigen Azobenzole so gut wie keinen Photobleaching-Effekt, also die Effektivitätsabnahme der Schaltbarkeit beziehungsweise Ermüdungserscheinungen. Des Weiteren lassen sich Azobenzole über die *ortho*- und *meta*-Positionen der Phenylringe derivatisieren. Je nach eingeführtem Substituenten kann die Relaxationsgeschwindigkeit der Photoisomerisierung auf die jeweilige Anwendung abgestimmt werden. Während die *E*→*Z*-Isomerisierung normalerweise schnell ist und in Femtosekunden abläuft, wird die Relaxation von *Z*→*E* maßgeblich von der Struktur des Moleküls beeinflusst. Für die Untersuchung der photochromen Eigenschaften von glycosylierten Azobenzolderivaten müssen diese isoliert voneinander betrachtet werden können, daher ist eine langsame Relaxation essentiell. Beim Einsatz zur Informationsübermittlung in Echtzeit werden dagegen schnell schaltbare Systeme benötigt.<sup>[76]</sup> Durch die Derivatisierung bieten Azobenzole außerdem die Möglichkeit den Wellenlängenbereich, welcher für die Isomerisierung benötigt wird, weiter zu höheren Wellenlängen zu verschieben, so dass auf den Einsatz von zellschädigender UV-Strahlung in biologischen Anwendungen verzichtet werden kann.<sup>[77]</sup>

Erstmalig wurden Azobenzolderivate für die Synthese photoschaltbarer multivalenter Kohlenhydratliganden und die Untersuchung derer Bindungseigenschaften von Srinivas *et al.* verwendet.<sup>[78]</sup> Sie nutzten Azobenzoldicarbonylchloride für die Verknüpfung mit unterschiedlichen Zuckerliganden mittels Amidbindung. Kurze Zeit später konnten bis zu oktavale Liganden auf Basis des Azobenzollinkers dargestellt werden, deren Kohlenhydratbindenden Eigenschaften mit den pflanzlichen Lektinen ConA und PNA (*Peanut agglutinin*) getestet wurden.<sup>[79]</sup> Als Zucker-Liganden wurden hier  $\alpha$ -D-Mannoside,  $\beta$ -D-Galaktoside und  $\beta$ -D-Laktoside verwendet und es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Valenz, als auch die unterschiedliche räumliche Orientierung der *E/Z*-Isomere einen signifikanten Einfluss auf die Bindungsaffinitäten der Azobenzolglycokongjugate haben.

Inspriert durch Arbeiten wie diese nutzten Chandrasekaran *et al.* in der Arbeitsgruppe Lindhorst Azobenzolderivate für die Synthese und Charakterisierung weiterer photoschaltbarer Glycomimetika. Dazu wurde zunächst 4,4'-Dihydroxyazobenzol mit Propargylresten funktionalisiert und via 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Azidoethylmannosiden umgesetzt. Auf

diese Weise konnten sowohl monovalente Strukturen, als auch di-, und trivalente glycosylierte Azobenzolderivate dargestellt und deren photochromen Eigenschaften untersucht werden.<sup>[80]</sup> Weiterhin folgte die Synthese von einfach substituierten Azobenzolderivaten mit Mannobiosid als Kohlenhydratligand, welche als photoschaltbare Inhibitoren für das bakterielle Lektin FimH in Lösung getestet wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass sowohl das *E*- als auch *Z*-Isomer eine in etwa gleich gute inhibitorische Potenz und eine erhöhte Bindungsaffinität im Vergleich zum Standardinhibitor Methylmannosid aufweisen.<sup>[81]</sup> Monovalente glycosylierte Azobenzolderivate konnten außerdem auf Goldoberflächen für die Herstellung von Glyco-SAMs immobilisiert werden, um die Schalteigenschaften genauer charakterisieren zu können. Dabei konnte mittels IRRA-Spektroskopie erstmals die reversible *E/Z*-Isomerisierung der N=N-Doppelbindung auf Oberflächen eindeutig nachgewiesen werden, was die Grundvoraussetzung für die Evaluation von photosensitiver Zelladhäsion in biologischen Tests darstellt.<sup>[82]</sup> Infolgedessen wurde erneut die FimH-vermittelte bakterielle Adhäsion an monovalente Azobenzolliganden getestet. Dazu wurden Glyco-SAMs bestehend aus einer Monolage von einfach mannosylierten Azobenzolderivaten verwendet, welche zusätzlich an der 4'-Position mit einem Oligoethylethylenglycol- (OEG)-Rest funktionalisiert sind, um unspezifische Wechselwirkungen mit der Goldoberfläche zu verhindern (Abb. 12). Den OEG-Rest wiederum verbindet eine Alkylkette über eine Thiol-Funktion mit der Goldoberfläche, wobei die Alkylkette eine hochgeordnete und dichtgepackte Anordnung der einzelnen Moleküle ermöglicht, welche durch Ellipsometrie und IRRAS nachgewiesen werden konnte. Anschließende Adhäsionstests zeigten, dass nach der Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 365 nm und der damit einhergehenden Isomerisierung der Glycoazobenzol-Monolage in die *Z*-Form die Adhäsion dramatisch verringert werden konnte. Aus diesem Ergebnis lässt sich eindeutig ein Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Orientierung des angebotenen Mannoseliganden und den Adhäsionseigenschaften des Glyco-SAMs, wie in Abbildung 12 dargestellt, ableiten.<sup>[83]</sup>





**Abb. 12:** Schematische Darstellung der bakteriellen Adhäsion von mannosylierten Azobenzolderivaten vor und nach der photoinduzierten Isomerisierung nach Weber *et al.*<sup>[83]</sup>

## 2.4 Neue photoschaltbare Homo- und Heteroglycocluster

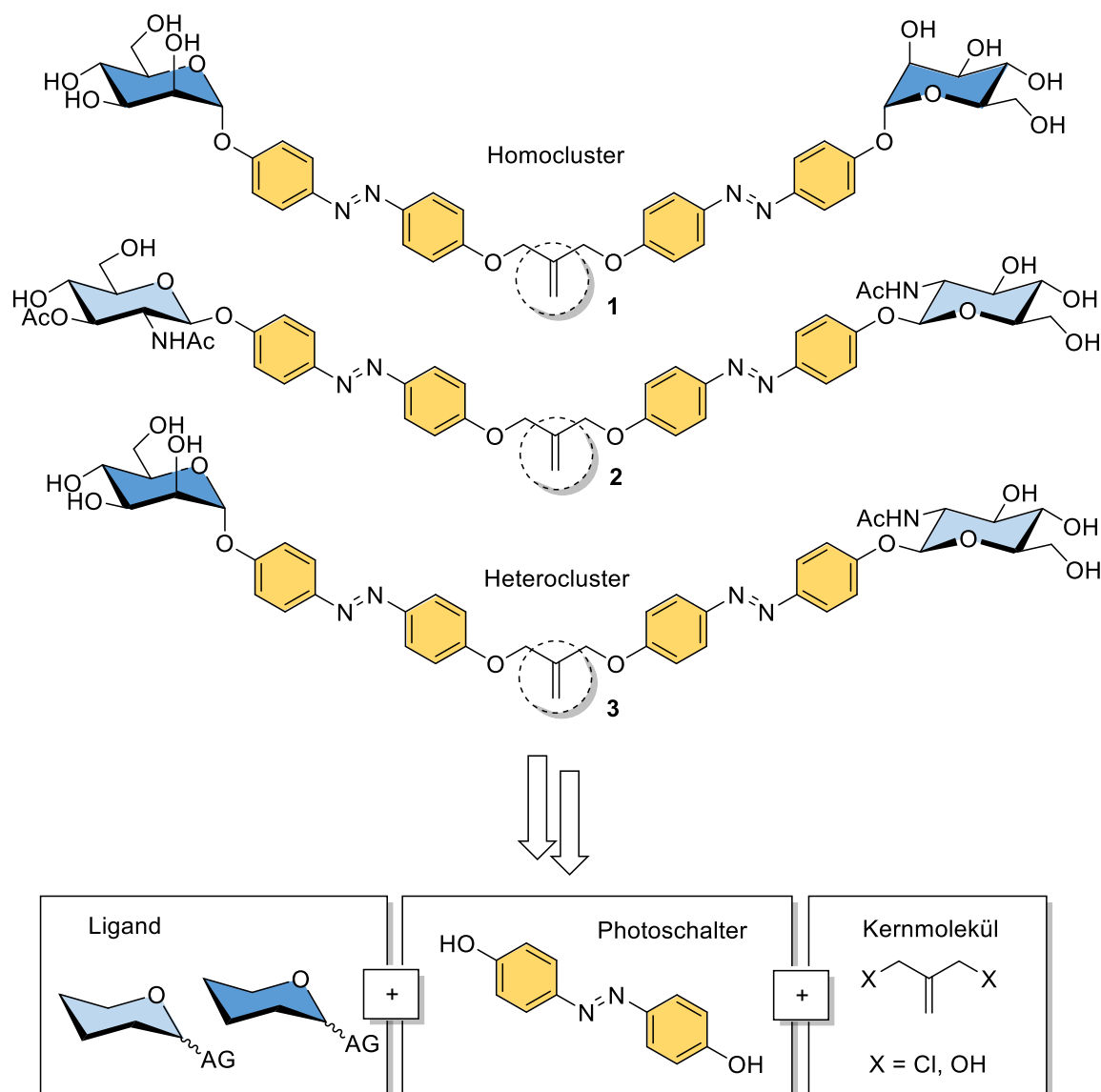
Die in den vorherigen Kapiteln dargestellte Forschung unterstreicht die Relevanz von neuartigen Glycomimetika, die über die Untersuchung von Multivalenzeffekten durch Variation der Valenz der Zuckerliganden hinausgehen. Inzwischen konzentriert sich das Forschungsinteresse auch auf die Kontrolle der relativen Orientierung von Ligand und Rezeptor, auch in einem heterogenen Umfeld. Hier bedarf es weiterer synthetischer Modelle, um diese komplexen Effekte besser erforschen zu können. Dazu wurden hier photoschaltbare Eigenschaften mit kleinen homo- und heterovalenten Glycoclustern kombiniert, die eine orthogonal funktionalisierbare Funktion am fokalen Punkt des Moleküls tragen und so über geeignete Ligationschemie für verschiedenste Funktionalisierung oder Immobilisierung zur Verfügung stehen. Aufbauend auf den Ergebnissen zur Synthese und Testung photoschaltbarer Moleküle auf Basis von Azobenzolderivaten in der Arbeitsgruppe Lindhorst liegt der Fokus in dieser Arbeit auf der Synthese eben solcher Moleküle und der Untersuchung ihrer photochromen Eigenschaften. Hierbei sollte das Schaltverhalten divalenter Glycocluster untersucht werden, die sich auch zu höher verzweigten Dendronen ausbauen lassen. Um einen tieferen Einblick in die Details der Kohlenhydrat-Erkennung zu erhalten, besteht außerdem das Interesse die Komplexität und Diversität von Glycomimetika zu steigern und die Eigenschaften biologischer Zelloberflächen möglichst naturnah nachbilden zu können. Da sich spezifische Kohlenhydrat-Erkennungsprozesse in der Natur immer in Gegenwart von diversen nicht-

spezifischen Liganden abspielen, sollten in diesem Projekt ebenfalls Cluster eines gemischten Typs dargestellt werden.

Da die Arbeitsgruppe Lindhorst bereits eine langjährige Expertise in der Synthese und Testung mannosylierter Glykokonjugate besitzt und ein großes Interesse an der Aufklärung  $\alpha$ -D-Mannose-spezifischer Adhäsionsprozesse, vermittelt durch das bakterielle Lektin FimH, hat,<sup>[81, 84, 85]</sup> wurden in dieser Arbeit ebenfalls  $\alpha$ -D-Mannose-Derivate als Zuckerliganden verwendet. Des Weiteren wurden *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc)-Derivate eingesetzt, die ebenfalls von großer biologischer Bedeutung sind. Um die Diversität innerhalb eines Clusters zu erhöhen und das Auftreten sekundärer Multivalenzeffekte oder Heteroclustereffekte betrachten zu können, wurden GlcNAc-Derivate ebenfalls für die Heterofunktionalisierung der Cluster-Kernmoleküle verwendet.

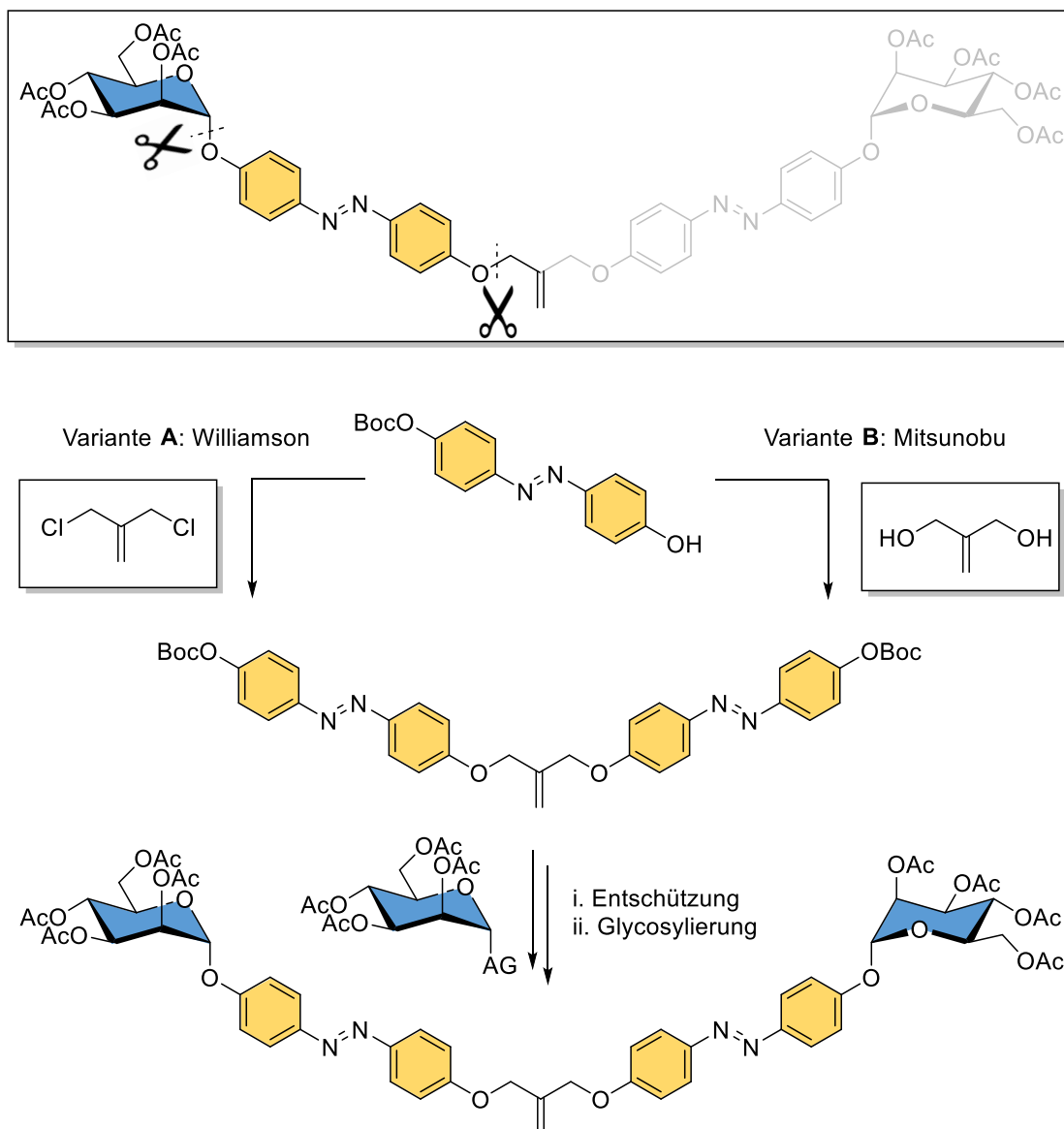
Daraus ergeben sich drei prinzipielle Zielmoleküle, die auf einem MDC-Gerüstmolekül basieren: Ein homodivalenter mannosylierter Glycocluster **1**, ein homodivalenter GlcNAc-funktionalisierter Glycocluster **2** und ein heterodivalenter Man-GlcNAc-funktionalisierter Glycocluster **3** (Abb. 13).

Für die Synthese der Zielmoleküle werden drei Basiselemente benötigt, bestehend aus einem Gerüstmolekül, welches sich am fokalen Punkt orthogonal funktionalisieren lässt, einer photoschaltbaren Einheit, die gleichzeitig als Linker zwischen Kern und Peripherie fungiert und den Kohlenhydratliganden, die entweder gleich oder verschieden sind. Nach dem vielversprechenden Einsatz von Methallyldichlorid für die Synthese divalenter Glycocluster nach Boysen und Elsner wurde hier ebenfalls auf dieses Kernmolekül zurückgegriffen. Beide allylische Chloridsubstituenten in MDC lassen sich substituieren und die fokale Doppelbindung steht anschließend für eine orthogonale Funktionalisierung bereit. Außerdem kann durch geeignete Reaktionsbedingungen eine Einfachsubstitution erzielt werden, die Ausgangspunkt für die Synthese von heterovalenten Clustern ist. Alternativ kann ein Dihydroxy-Derivat des Kernmoleküls wie 3-Hydroxy-(2-hydroxymethyl)propen eingesetzt und die Etherbrücke dann mittels Mitsunobu-Reaktion zugänglich gemacht werden. Durch die in der Literatur beschriebenen hervorragenden Eigenschaften als Photoschalter bieten sich Ether-verknüpfte Azobenzolderivate als Linkereinheit an und die Zuckerepitope wurden wie bereits beschrieben ausgewählt. Daraus ergibt sich ein Clusterdesign wie in Abbildung 13 dargestellt ist.



**Abb. 13:** Aufbau der Zielmoleküle 1, 2 und 3. Die Homo- und Heteroglycocluster gehen auf drei Kernelemente zurück: Ein photoschaltbares Azobenzolderivat, die Zuckerliganden,  $\alpha$ -D-Mannoside und  $\beta$ -D-N-Acetylglucosamin-Glycoside und ein MDC-Derivat als divalentes Gerüstmolekül. AG = Abgangsgruppe

Bei retrosynthetischen Überlegungen für die Darstellung der divalenten Zielmoleküle ergeben sich verschiedene Möglichkeiten. Nicht nur die glycosidische Bindung und der Ether zwischen Azobenzol-Einheit und Kernmolekül können retrosynthetisch zerlegt werden, sondern auch die  $\text{N}=\text{N}$ -Doppelbindung der Azobenzol-Einheit. Im Folgenden werden die denkbaren Zugänge zu den Zielmolekülen diskutiert, die sich in der Reaktionsabfolge zur Verknüpfung einzelner Basiskomponenten unterscheiden. Der retrosynthetische Schnitt wird dabei beispielhaft an jeweils nur einem Arm eines zweifach mannosylierten Glycoclusters dargestellt.

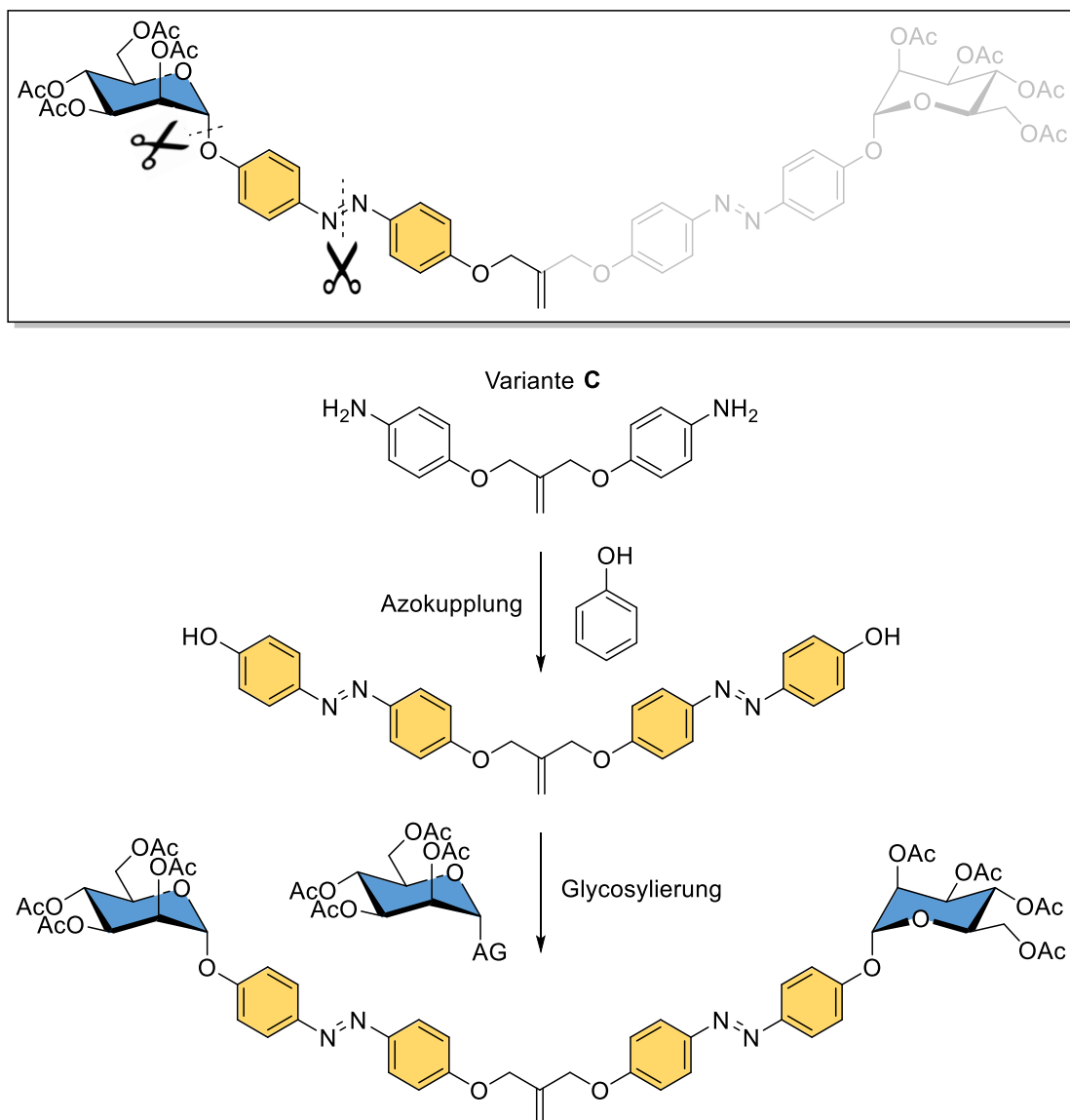


**Abb. 14:** Zwei Varianten für die Darstellung eines divalenten Glycoclusters. Hier erfolgt zunächst die Reaktion von Gerüstmolekül mit photoschaltbarer Einheit. Anschließend folgt die Glycosylierung mit einem Glycosyldonor. AG = Abgangsgruppe

Nach den Varianten A und B in Abbildung 14 erfolgt der retrosynthetische Schnitt an der glycosidischen Bindung und an der Etherbrücke zwischen Gerüstmolekül und Azobenzoleinheit. Zur Darstellung des Clusters wird, einer divergenten Synthesestrategie folgend, ein einfach geschütztes Dihydroxyazobenzolderivat mit dem Gerüstmolekül verbunden. Bei Verwendung von Methallyldichlorid bietet sich eine Williamson-Ethersynthese an, bei der das Phenolat des Azobenzolderivats als Nukleophil fungiert und das Methallyldichlorid in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion angreift (Abb. 14, Variante A). Anstelle von Methallyldichlorid kann hier auch 3-Hydroxy-(2-hydroxymethyl)propan als Kerneinheit verwendet werden und mittels Mitsunobu-Reaktion die Verbindung zum Phenylether-Derivat

erfolgen (Abb. 14, Variante B). Sowohl die Reaktion von Methallyldichlorid und Alkoholen mittels Williamson-Ethersynthese<sup>[70]</sup>, als auch die Reaktion von Azobenzolderivaten mittels Mitsunobu-Reaktion<sup>[82]</sup> konnte bereits erfolgreich in der Arbeitsgruppe Lindhorst angewendet werden. Die Synthese eines einfach Boc-geschützten Dihydroxyazobenzolderivats kann leicht aus einer Azokupplungsreaktion<sup>[86]</sup> von *O*-Boc-geschütztem *p*-Aminophenol<sup>[87]</sup> mit Phenol erhalten werden. Im Anschluss kann die Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt werden und eine Glycosylierung mit einem geeigneten Glycosyldonor erfolgen. Da die Glycosylierung hier als letzter Syntheseschritt erfolgt, eignet sich ein *O*-acetylgeschützter Glycosyldonor, dessen Schutzgruppen sich nach der Glycosylierung leicht wieder abspalten lassen. Beide Varianten haben allerdings den Nachteil, dass sich die Boc-geschützten Hydroxygruppen des Azobenzols nicht orthogonal zueinander entschützen lassen und sich damit nur für die Synthese von divalenten Homoglycoclustern eignen.

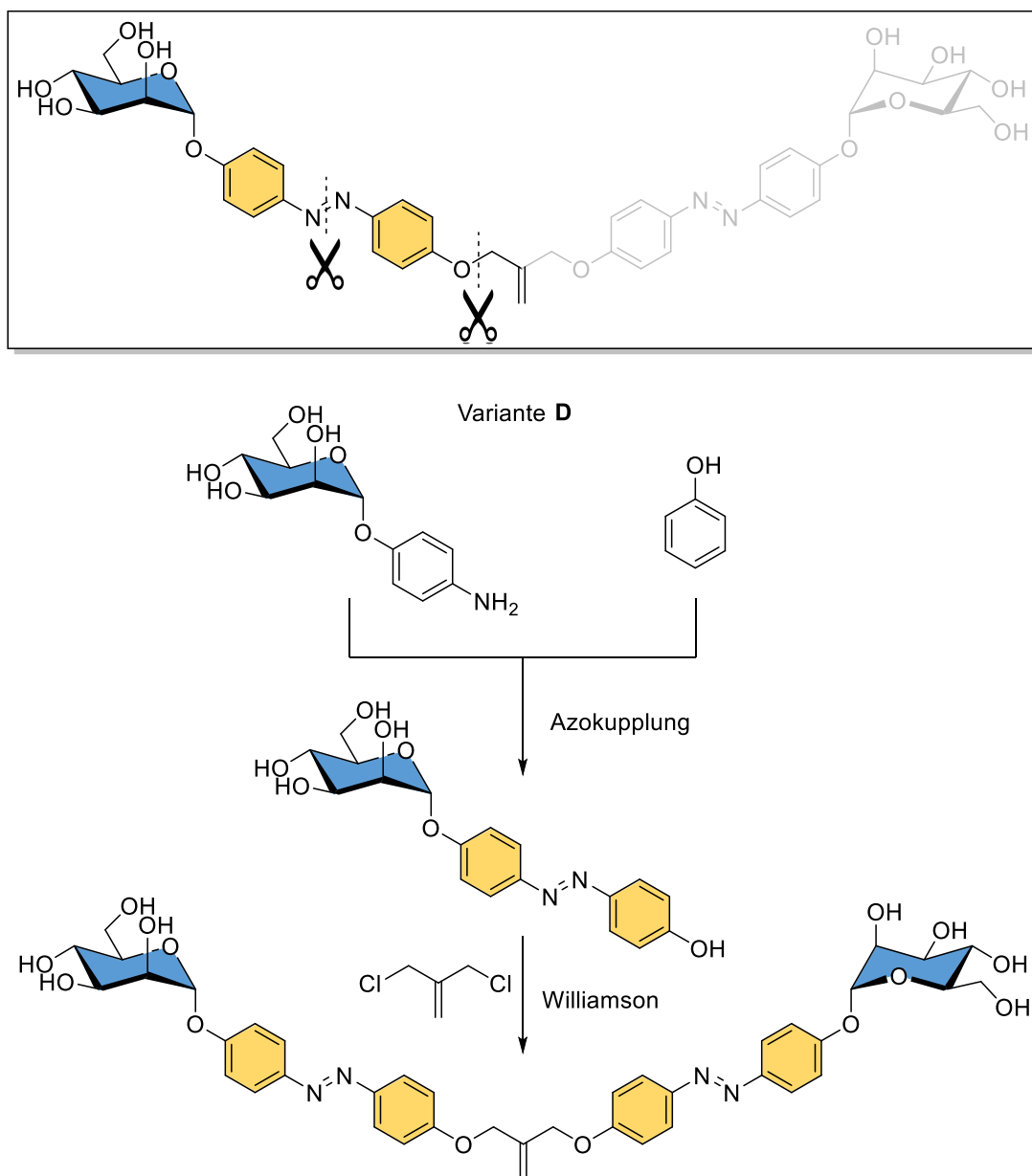
In einer dritten Synthesevariante (Abb. 15) erfolgt der retrosynthetische Bindungsbruch zwischen Glycosyl-Einheit und Aglycon ebenso wie an der N=N-Doppelbindung der Diazoeinheit des Photoschalters. Erneut einer konvergenten Synthese folgend wird zunächst das Aminophenyl-funktionalisierte Kernmolekül (z. B. Methallyldichlorid) mit Phenol in einer Azokupplung umgesetzt. Das Gerüstmolekül lässt sich durch Veretherung von *N*-Boc-geschütztem *p*-Aminophenol mit Methallyldichlorid, gefolgt von einer sauren Boc-Entschützung, leicht darstellen. Die anschließende Glycosylierung führt zum divalenten Produkt. Auch hier können acetylierte Glycosyldonoren verwendet und nach der Glycosylierung unter Standardbedingungen nach Zemplén<sup>[88]</sup> entschützt werden. Da auch hier keine orthogonalen Reaktivitäten vorliegen, ist auch in diesem Fall, ebenso wie in Variante A und B, die Synthese von heterovalenten Clustern nicht regioselektiv möglich. Variante C bietet auch durch den Wegfall der Boc-Schützung und -Entschützung keinen Vorteil, da andererseits die Aminogruppe des *p*-Aminophenols ge- und entschützt werden muss. Außerdem ist eine erschwerte säulenchromatographische Reinigung des MDC-abgeleiteten Dianilins aufgrund der erhöhten Polarität zu erwarten.



**Abb. 15:** Variante C zur Synthese eines divalenten Glycoclusters. Die Azokupplung erfolgt mit dem bereits Aminophenyl-funktionalisierten MDC-Gerüstmolekül, anschließend erfolgt die Glycosylierung. AG = Abgangsgruppe

Im Vergleich zu den Syntheseverarianten A bis C erscheint eine vierte Variante D attraktiv, nach der die Azokupplung zwischen einem Aminophenylmannosid und Phenol unter Ausbildung der photoschaltbaren Azobenzoleinheit den ersten Schritt bildet (Abb. 16). Die anschließende Williamson-Veretherung mit Methallyldichlorid führt zum divalenten Glycocluster. Außerdem kann durch Wahl geeigneter Reaktionsparameter eine Einfachsubstitution des Methallyldichlorid-Kerns erfolgen, wie bereits von Boysen *et al.* im Fall von Polyether-verlinkten Dendronen gezeigt werden konnte.<sup>[70]</sup> Dadurch bietet sich die Möglichkeit einer weiteren Veretherung mit einem verschieden glycosylierten Azobenzol-Derivat, was die Synthese eines heterovalenten Glycoclusters ermöglicht. Ein weiterer Vorteil in dieser Variante

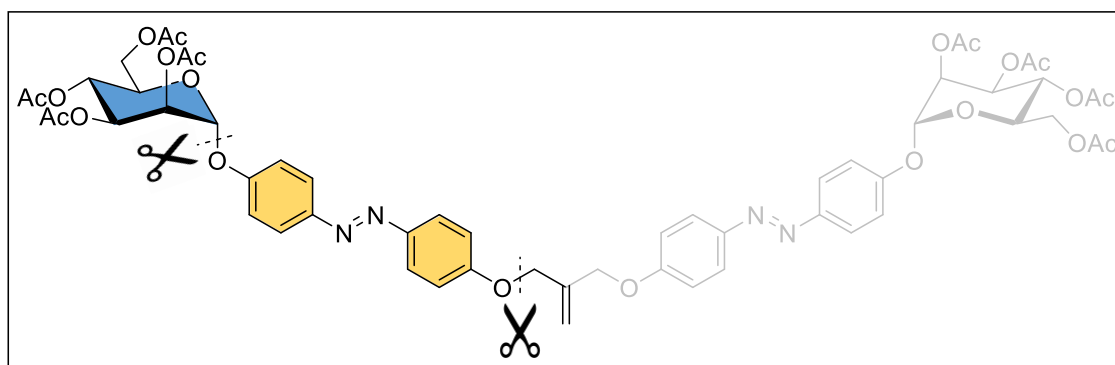
ist die Möglichkeit des Verzichts auf Schutzgruppen an den Zucker-Hydroxygruppen. Aminophenylmannosid kann leicht reduktiv aus käuflichem Nitrophenylmannosid erhalten werden und ist auch selbst kommerziell erhältlich. Allerdings erscheint diese Variante nur bei quantitativen Ausbeuten sinnvoll, da eine säulenchromatographische Reinigung des Endprodukts durch mangelnde Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln erschwert werden könnte.



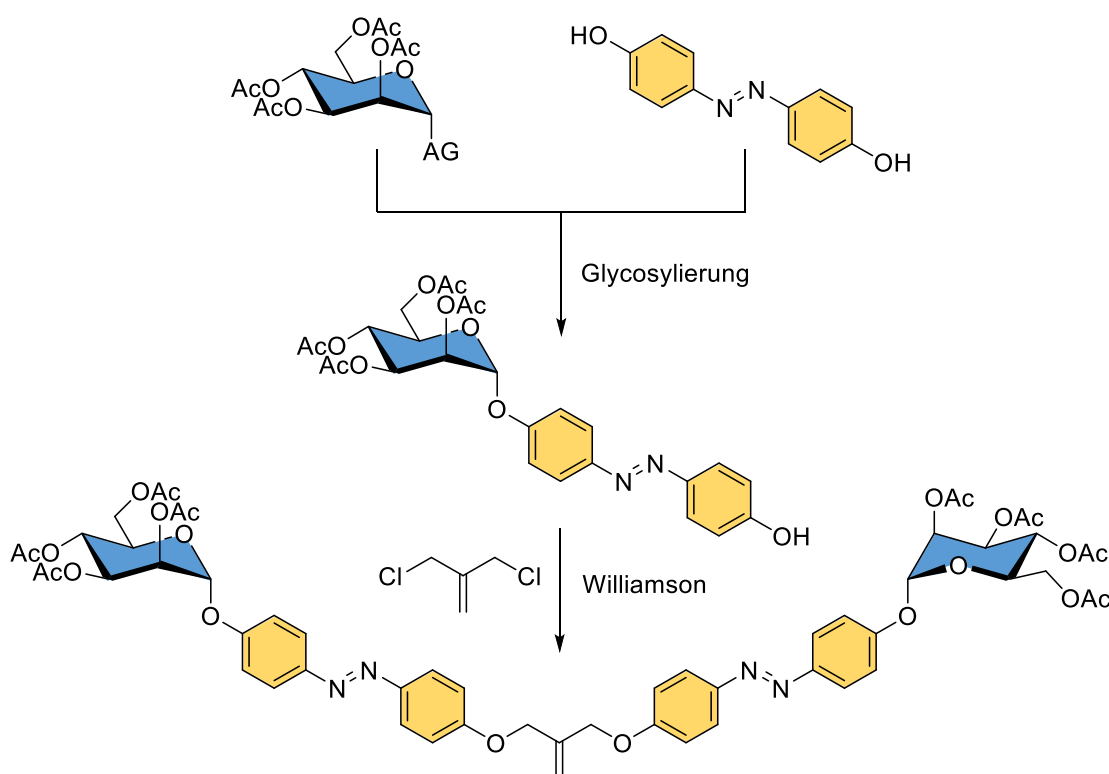
**Abb. 16:** Variante D zur Darstellung eines divalenten Glycoclusters mit der Option einer heterogenen Ligandenzusammensetzung. Hier wird die Strategie einer schutzgruppenfreien Azokupplung und anschließender Veretherung mit dem Kernmolekül verfolgt.

Eine weitere Alternative für die Synthese photoschaltbarer divalenter Homo- und Heteroglycocluster bietet Variante E (Abb. 17). Hier erfolgt zunächst eine Glycosylierung von

Dihydroxyazobenzol und die anschließende Veretherung mit dem Kernmolekül, wobei auch hier eine Einfachveretherung möglich ist. Bei der Glycosylierung von Dihydroxyazobenzol kann jedoch auch ein zweifach glycosyliertes Nebenprodukt erhalten werden. Um dieses unerwünschte Produkt zu vermeiden, ist eine Maskierung von einer der beiden Hydroxygruppen bei der Synthese des Azobenzol-Linkers notwendig, was beispielsweise durch eine Allyl-Schutzgruppe erfolgen kann.<sup>[89]</sup>



Variante E



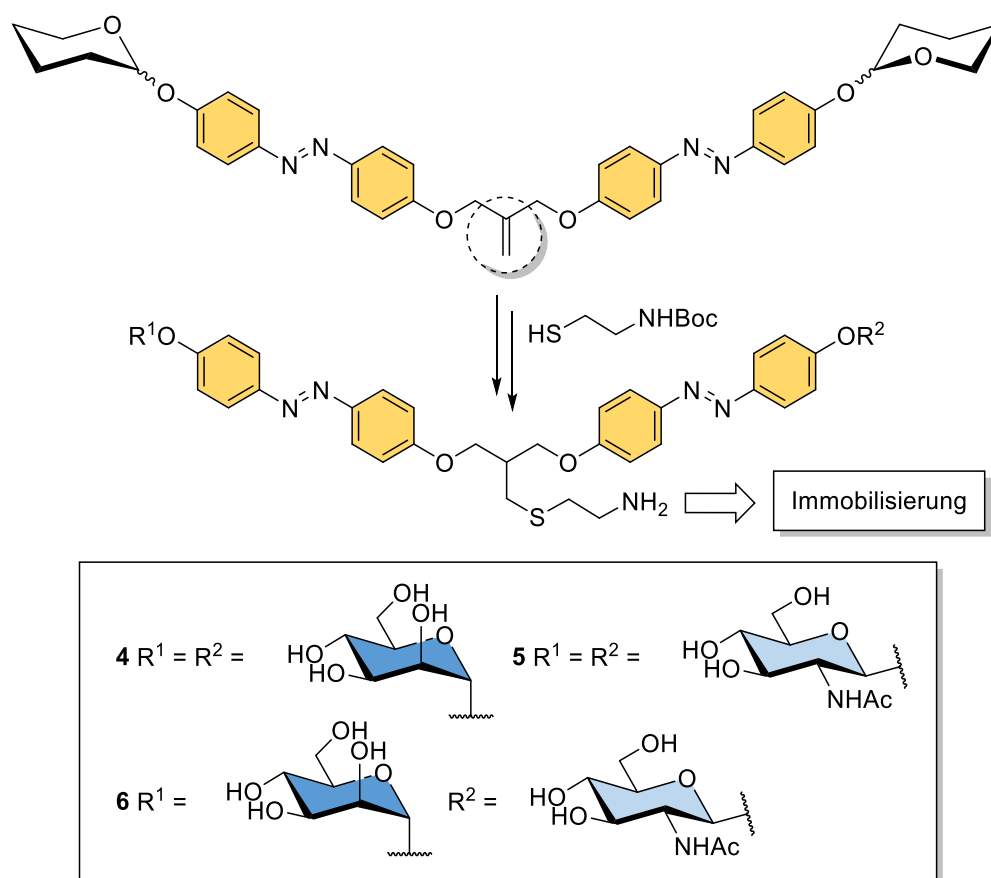
**Abb. 17:** Variante E zur Synthese eines divalenten Glycoclusters. Es erfolgt zuerst die Glycosylierung der Azobenzol-Einheit und anschließend die Veretherung mit dem Kernmolekül, wobei auch eine Einfachsubstitution und damit die Synthese von Heteroclustern möglich ist. AG = Abgangsgruppe

Auch hier können unterschiedlich glycosylierte Azobenzolderivate mit dem Kern verbunden werden, wodurch die Synthese von heterovalenten Glycoclustern ermöglicht wird. In dieser



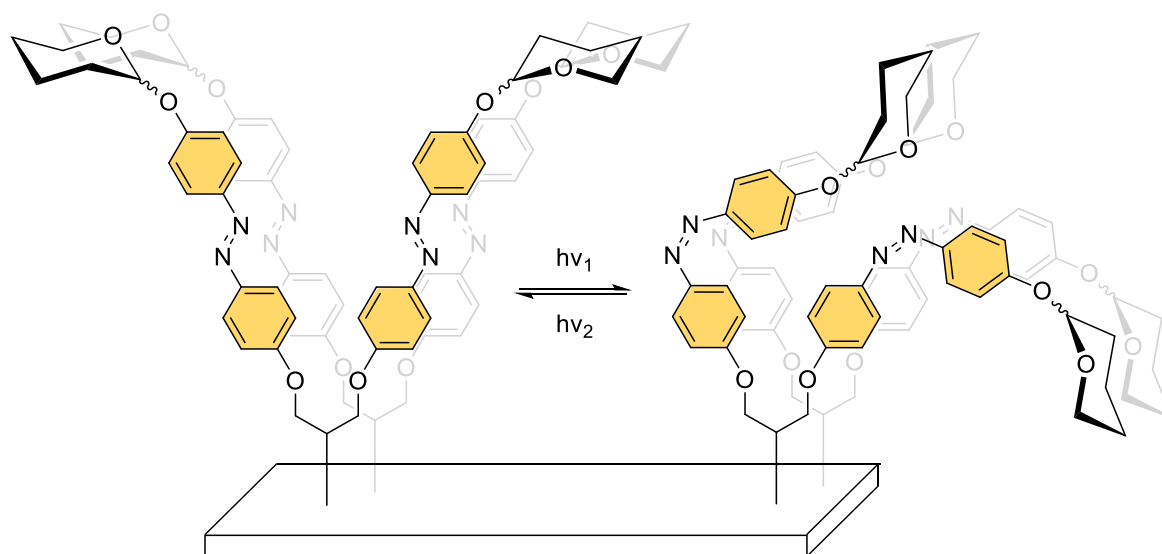
Arbeit wurde Variante E favorisiert, umso mehr als in vorangegangenen Arbeiten in der Arbeitsgruppe Lindhorst die erfolgreiche Glycosylierung von Dihydroxyazobenzol-Derivaten mit  $\alpha$ -D-Mannosiden bereits gezeigt wurde.<sup>[82]</sup> Im Rahmen einer Bachelorarbeit wurden außerdem die Möglichkeiten einer Kombination von Variante C und D als wenig erfolgreich evaluiert.<sup>[90]</sup>

Die Doppelbindung am fokalen Punkt erfolgreich synthetisierter homo- wie heterodivalenter Glycocluster bietet sich für weitere Funktionalisierungen an. Sie kann beispielsweise mittels radikalischer Thiol-En-Reaktion mit einem Thiol umgesetzt werden. Durch die sterisch abgeschirmte Lage des fokalen Punktes eignet sich Cysteamin als kurzer Linker mit einer terminalen Aminofunktion, welche für eine Peptidkupplung mit einem weiteren Linkermolekül bereitsteht (Abb. 18). Dieses System eignet sich auch für die Immobilisierung auf Oberflächen wie Glas, Gold und Polystyrol, abhängig vom funktionalisierten Linkermolekül. Wird die Kupplung mit einem langkettigen aliphatischen Thiol durchgeführt, eignet sich der Cluster ebenfalls für die Bildung von photoschaltbaren Glycomizellen.



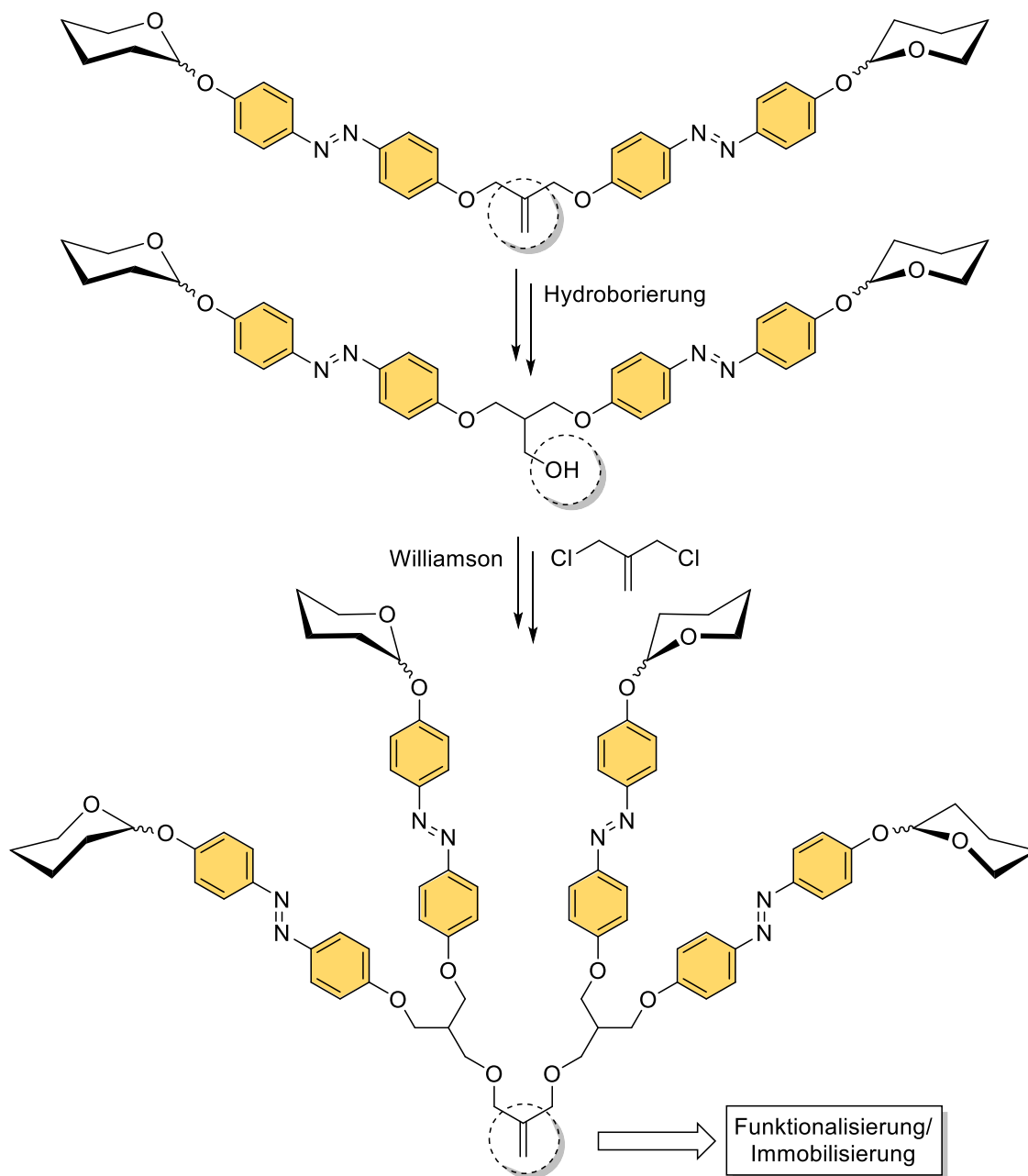
**Abb. 18:** Orthogonalen Funktionalisierung der fokalen Doppelbindung mittels Thiol-En-Reaktion.

Durch die Immobilisierung auf Oberflächen lassen sich supramolekulare Systeme darstellen, an denen die lichtinduzierte Konfigurationsänderung und deren Auswirkung auf die bakterielle Adhäsion untersucht werden kann. Außerdem kann der Einfluss eines zweiten Zuckerepitops nicht nur für die Adhäsionseigenschaften von Bedeutung sein, sondern kann sich auch auf das Schaltverhalten der glycosylierten Oberfläche auswirken. Des Weiteren lassen sich bei Anwesenheit unterschiedlicher Zucker-Liganden beide „Arme“ des Glycoclusters in NMR-spektroskopischen Untersuchungen getrennt voneinander betrachten, wodurch tiefere Einblicke in die Kinetik des Schaltvorgangs möglich sind. In Abbildung 19 ist die photoinduzierte *E/Z*-Isomerisierung im supramolekularen Kontext schematisch dargestellt.



**Abb. 19:** Schematische Darstellung von photoinduzierter Änderung der Zuckerligand-Orientierung auf Oberflächen.

Die Doppelbindung am fokalen Punkt der hier projizierten divalenten Glycocluster kann außerdem für die Darstellung höhervalenter Glycokonjugate genutzt werden (vgl. Kapitel 2.2). Dazu lässt sich die Doppelbindung beispielsweise via Hydroborierung in einen primären Alkohol umwandeln, welcher erneut mit Methallyldichlorid zur Reaktion gebracht werden kann (Abb. 20). Im Resultat werden tetravalente Strukturen erhalten: Dendrone der nächsten Generation, die eine höhere Dichte photoschaltbarer Einheiten bereitstellen und sich für die Untersuchung von Photoisomerisierungseffekten im dreiminensionalen Raum nutzen lassen. Die photochromen Eigenschaften der divalenten und höhervalenten Homo- und Heteroglycocluster sind für die Weiterentwicklung photoschaltbarer Glycomimetika von großer Bedeutung und sollen nach erfolgreicher Synthese untersucht werden.



**Abb. 20:** Schematische Darstellung des dendritischen Wachstums zu tetra-valenten Glycoclustern. Dazu erfolgt eine Hydroborierung der Doppelbindung am fokalen Punkt des divalenten Clusters. Die primäre Alkohol-Funktion kann mittels Williamson-Ethersynthese erneut mit MDC umgesetzt werden.

## 2.5 Design TRIS-basierter Homo- und Heteroglycocluster

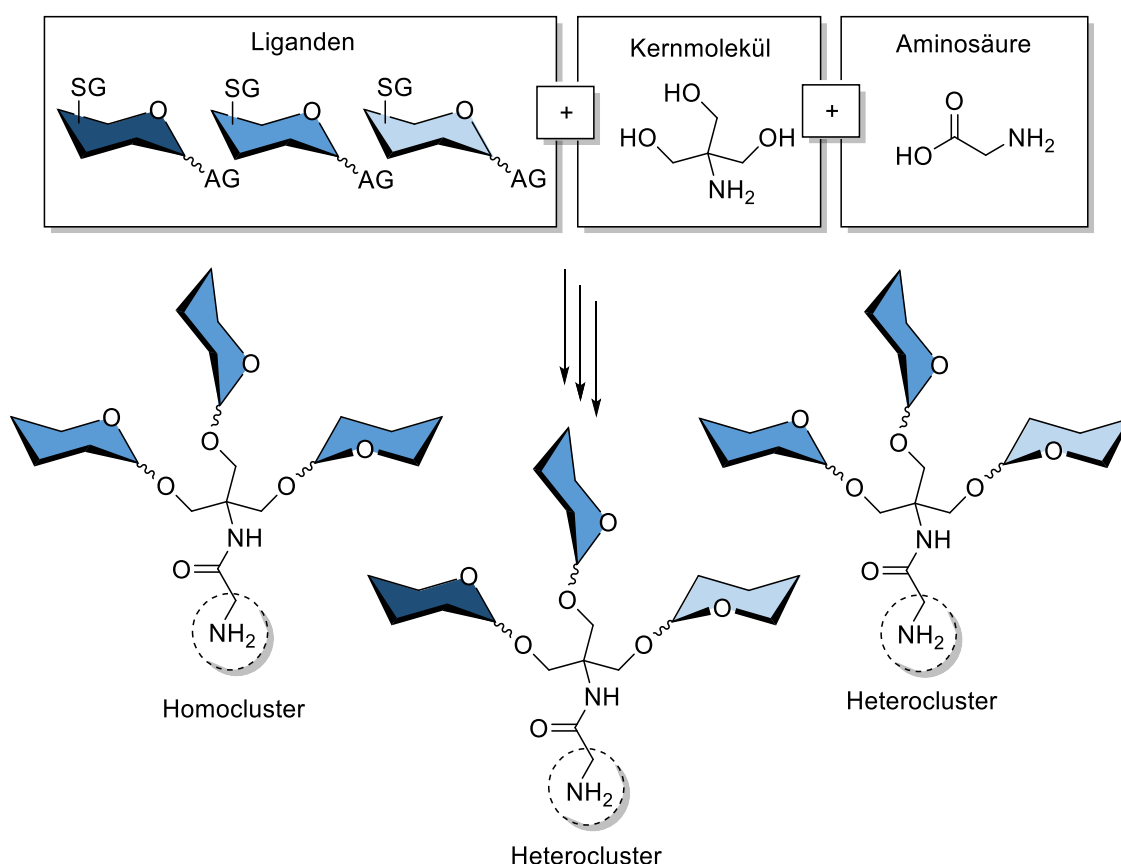
In einem weiteren Teilprojekt dieser Arbeit wurde die Synthese von trivalenten Homo- und Heteroglycoclustern verfolgt, die auf einem rigiden Kernmolekül basieren, dessen fokaler Punkt sich ähnlich wie bei den zuvor diskutierten divalenten Clustern leicht orthogonal funktionalisieren lässt. Dabei sollte der Kern außerdem drei funktionelle Gruppen für eine

Glycosylierung bereitstellen, welche sich für die Synthese von Heteroglycoclustern einzeln diskriminieren lassen. Ideale Voraussetzungen für diese Anforderungen bietet Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (TRIS), welches seit den späten 1970er Jahren erfolgreich für die Darstellung trivalenter Glycocluster eingesetzt wird.<sup>[35, 91, 92]</sup> Die gegenüber Alkoholfunktionen höhere Nukleophilie der fokalen Aminogruppe eröffnet die Möglichkeit ihrer regioselektiven Schützung. Anschließend kann die Glycosylierung der drei Hydroxygruppen erfolgen. TRIS lässt sich aber auch durch eine geeignete Schutzgruppenstrategie selektiv funktionalisieren, wodurch die Glycosylierung der Hydroxygruppen mit drei unterschiedlichen Kohlenhydrat-Liganden möglich werden sollte. Nach erfolgreicher Synthese eignen sich die anvisierten Glycocluster für den Aufbau von Glyco-SAMs, mit deren Hilfe der Einfluss von Gerüststruktur und hoher, konformationell rigider Dichte von Zuckerliganden auf Adhäsivität und andere Eigenschaften untersucht werden, die im Kontext von Multivalenzeffekten interessant sind.

Bereits im Rahmen der Diplomarbeit wurde die Synthese von rigiden trivalenten Homoglycoclustern auf Basis von TRIS durchgeführt.<sup>[93]</sup> Um den strukturellen Einfluss von starren und weniger rigiden Gerüstmolekülen vergleichen zu können, wurde in der Diplomarbeit außerdem eine flexiblere Variante auf Basis des von Newkome eingeführten 4-Amino-di-*tert*-butyl-4-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-ethyl]-heptan-1,7-dioat als Kernmolekül verwendet (vgl. Kap. 1.4). Die Glycosylierung der freien Hydroxygruppen des TRIS-Kerns erfolgte mit  $\alpha$ -D-Mannosiden und  $\beta$ -GlcNAc-Derivaten als Kohlenhydrat-Liganden, wobei im Rahmen der Diplomarbeit lediglich die Darstellung der trivalenten Clustermannoside gelang.

Zur Fortführung dieser Versuche wurde in der vorliegenden Arbeit die Synthese von GlcNAc-funktionalisierten Homoglycoclustern weiterverfolgt. Außerdem sollte die Funktionalisierung des fokalen Punkts mittels der Aminosäure Glycin realisiert werden. Durch die Kohlenhydrat-Liganden in kurzer Entfernung zum fokalen Punkt des Kernmoleküls unterliegen diese einer deutlichen sterischen Einschränkung ihrer konformationellen Flexibilität. Die Aminosäure als Linkermolekül erleichtert die spätere Immobilisierung auf Oberflächen ohne diese durch zusätzliche funktionelle Gruppen oder flexible Alkylketten zu beeinflussen. Zur weiterführenden Darstellung der trivalenten Heterocluster mit zwei, beziehungsweise drei unterschiedlichen Liganden sollte das Glycosyldonor-Repertoire um einen  $\alpha$ -L-Fucosid-Liganden ergänzt werden (Abb. 21).  $\alpha$ -L-Fucoside gehören zu den wichtigsten Monosacchariden, aus denen natürliche Glycokonjugate aufgebaut sind und kommen häufig in der Kernregion von *N*-Glykanen vor (vgl. Kap 1.1, Abb. 2).<sup>[23]</sup> Sie spielen eine wichtige Rolle

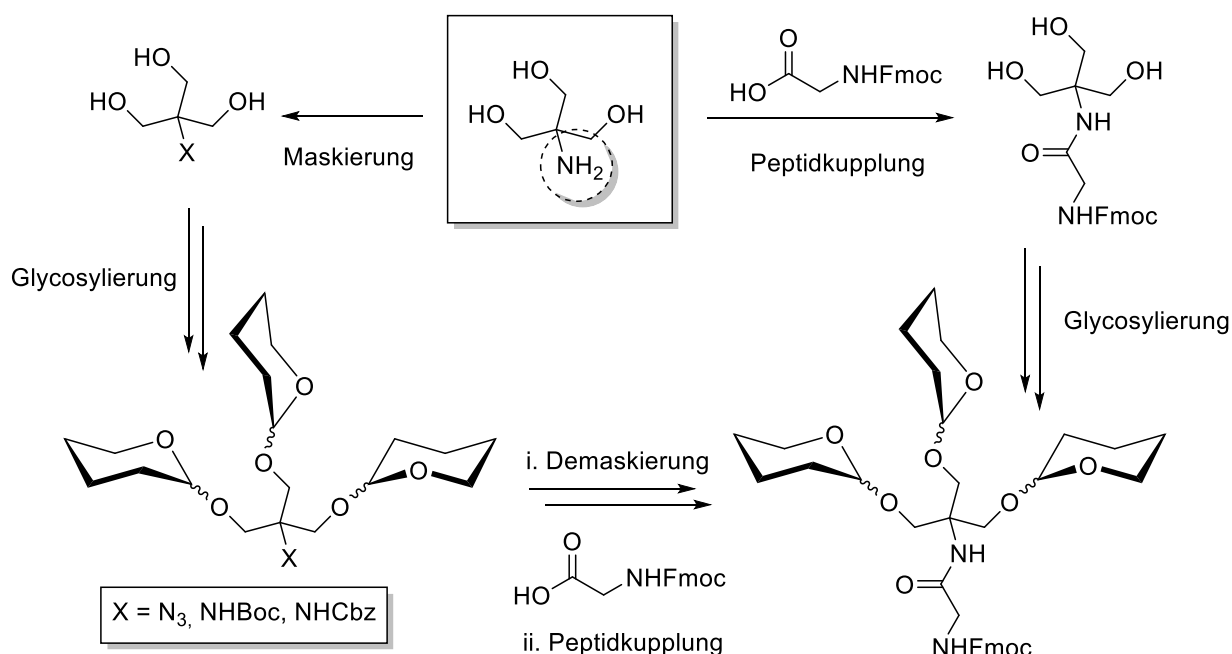
in zahlreichen biochemischen Prozessen wie Bluttransfusionsreaktionen, Adhäsion von Leukozyten an das Endothel oder auch pathologischen Prozessen wie Krebserkrankungen.<sup>[94]</sup> Aufgrund ihrer biologischen Relevanz eignen sie sich daher besonders für die Diversitätserhöhung innerhalb eines Clustermoleküls. Durch die Kombination von Kohlenhydratliganden in unterschiedlicher Zusammensetzung und rigidem Gerüstmolekül mit definierter Valenz lässt sich eine Bibliothek von Glycomimetika aufbauen. Deren Immobilisierung kann auf verschiedenen Oberflächen über einen Aminosäure-Linker erfolgen und zur Gewinnung neuer Erkenntnisse von Heteromultivalenzeffekten, wie dem Heteroglycocluster-Effekt,<sup>[58]</sup> genutzt werden (Abb. 15).<sup>[57, 95]</sup>



**Abb. 21:** Geplante Synthese von trivalenten Glycoclustern mit ein bis drei unterschiedlichen Kohlenhydrat-Liganden. Als Kernmolekül dient TRIS, welches am fokalen Punkt eine Amino-Gruppe für die Funktionalisierung mit einer Aminosäure bereitstellt. Die *N*-terminale Aminogruppe des Glycins kann anschließend für eine weitere Funktionalisierung oder Immobilisierung auf Oberflächen genutzt werden.

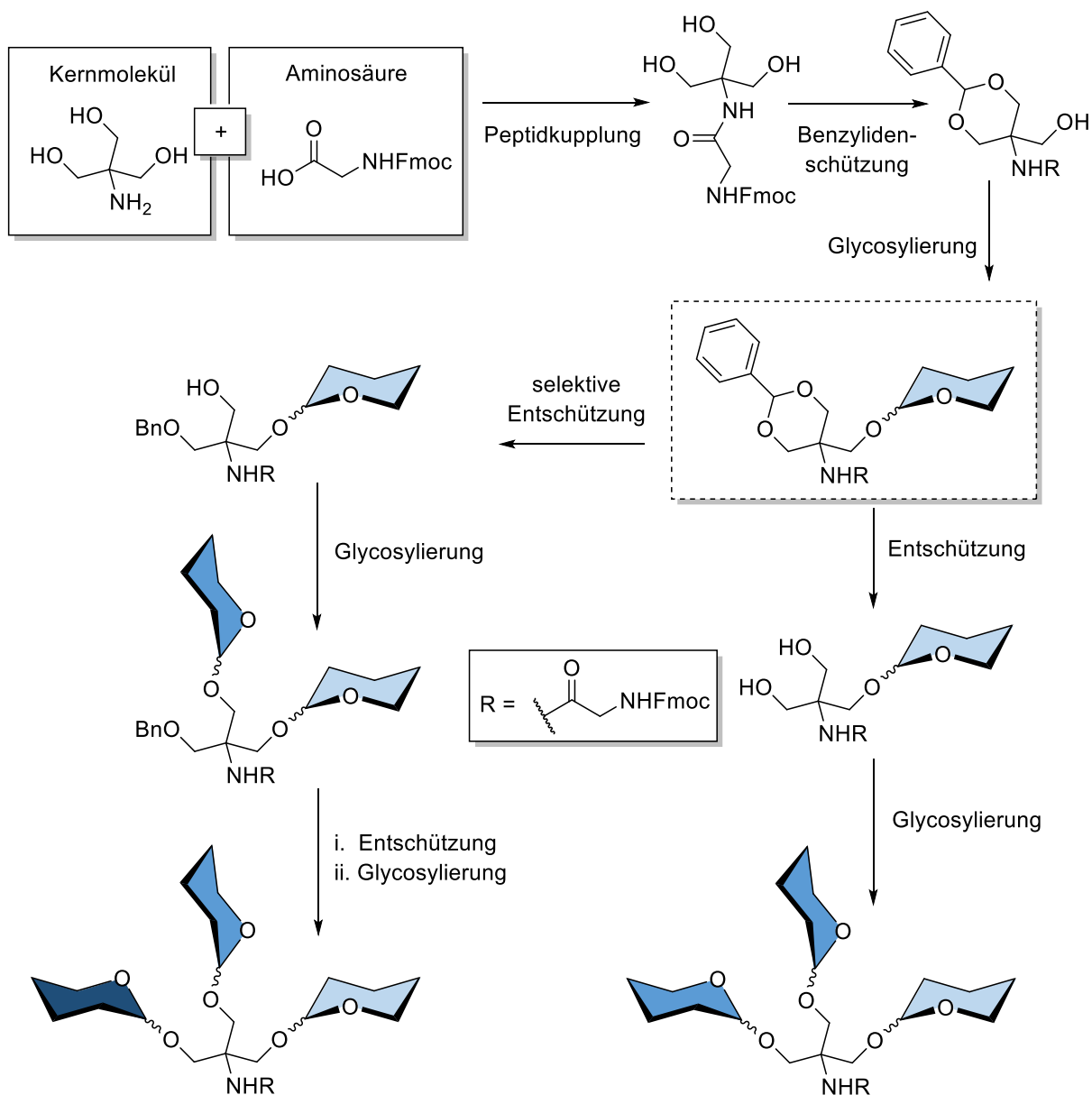
Grundsätzlich bietet sich bei der Synthese von TRIS-basierten Glycoclustern die Möglichkeit die Aminogruppe am fokalen Punkt zu maskieren, was sowohl durch eine gängige Schutzgruppe wie Boc oder Cbz, als auch durch Umwandlung des Amins in ein Azid erfolgen kann. Anschließend erfolgt die Glycosylierungsreaktion und nach Demaskierung des fokalen

Punkts wird im finalen Schritt die Aminosäure mittels Peptidkupplung eingeführt. Andererseits besteht die Möglichkeit die Peptidkupplung zuerst durchzuführen und anschließend die ungeschützten Hydroxygruppen am TRIS-Kern zu glycosylieren (Abb. 22). Da in der Diplomarbeit die dreifache Glycosylierung des Cbz-geschützten TRIS bereits nur in einer Ausbeute von 45 % erzielt werden konnte, wurde in dieser Arbeit die Peptidkupplungsreaktion der dreifachen Glycosylierung vorgezogen, so dass außerdem die Schützung und Entschützung der fokalen Aminogruppe entfallen.



**Abb. 22:** Syntheschema zur Reihenfolge der Funktionalisierung des fokalen Punkts am TRIS-Kernmolekül. Durch Peptidkupplung und anschließender Glycosylierung lassen sich zwei Syntheseschritte einsparen und der Zugang zum fokalen Punkt wird nicht durch sterisch anspruchsvolle Zucker-Liganden erschwert.

Für die Darstellung von heterovalenten Glycoclustern ist außerdem die selektive Maskierung einzelner Hydroxygruppen des Kernmoleküls notwendig. Dazu eignet sich die Benzylidenschutzgruppe, da sich mit ihrer Hilfe zwei der drei OH-Funktionen schützen lassen und eine OH-Gruppe für die erste Glycosylierung bereitsteht. Anschließend kann die Benzylidengruppe entweder komplett abgespalten werden, woraus nach der weiteren Glycosylierung ein Heterocluster mit zwei verschiedenen Zuckerepitopen resultiert oder es findet eine partielle Spaltung durch reduktive Eliminierung statt. In diesem Fall bleibt eine der verbliebenen OH-Gruppen durch eine Benzylgruppe maskiert, während die freie OH-Gruppe erneut glycosyliert werden kann. Im Anschluss kann die letzte OH-Gruppe entschützt und mit einem dritten Kohlenhydratdonor glycosyliert werden (Abb. 23).



**Abb. 23:** Synthesestrategie für die Darstellung trivalenter Heteroglycocluster mit zwei, beziehungsweise drei unterschiedlichen Kohlenhydratliganden.

Die Fmoc-Schutzgruppe am *N*-Terminus der Aminosäure bietet eine orthogonale Entschützungsvariante und erleichtert außerdem die säulenchromatographische Reinigung in unpolaren Lösungsmitteln. Die geplante Syntheseroute ermöglicht außerdem bei geeigneten Synthesebedingungen einzelne Komponenten wie etwa Schutzgruppen, Glycosyldonoren oder Aminosäurelinker zu variieren und so maßgeschneiderte Glycomimetika anwendungsorientiert darzustellen.

### 3 Synthesen und Untersuchungen

#### 3.1 Synthese TRIS-basierter Clusterglycoside

Die Synthese trivalenter Clusterglycoside wurde bereits während der Diplomarbeit begonnen, in der das trivalente Clustermannosid **7** auf Basis von TRIS (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, **8**) und das trivalente Clustermannosid **9** auf Basis der sterisch flexibleren Trisäure **10** erfolgreich dargestellt werden konnten (Abb. 24).<sup>[93]</sup> Weiterhin wurden erste GlcNAc-Donormoleküle für die Vielfachglycosylierung multivalenter Kernmoleküle synthetisiert und anfängliche Erfahrungen mit der Optimierung entsprechender Synthesen gesammelt, ohne dass damals bereits ein Durchbruch erzielt werden konnte. In der vorliegenden Arbeit wurde ein trivalentes Clustermannosid mit einer Aminosäure-Funktionalisierung am fokalen Punkt dargestellt, indem am TRIS-Baustein, anders als in der Diplomarbeit, zuerst eine Peptidkupplung zwischen Aminogruppe und Fmoc-geschütztem Glycin erfolgte. Im Anschluss wurde eine Dreifachglycosylierung zum trivalenten Glycocluster **11** durchgeführt (Abb. 26) aus welchem, nach globaler Entschützung in einem Schritt, das Zielmolekül **12** erhalten werden konnte (vgl. Kap. 3.1.1). Trivalente Clustermannoside auf Basis von TRIS wurden bereits von Shaikh *et al.* hergestellt<sup>[92]</sup> und für die Immobilisierung an ein Polypeptid mit einem Aminosäurelinker am fokalen Punkt des Glycoclusters funktionalisiert. Die Synthesesequenz folgte dabei erst der Dreifachglycosylierung der TRIS-OH-Gruppen mit anschließender Peptidkupplung am fokalen Punkt mit mäßigen Ausbeuten. Auch Hartmann *et al.*,<sup>[96]</sup> die demselben Reaktionsprotokoll folgten, gelang es nicht, die Ausbeute des trivalenten Clustermannosids zu steigern, so dass die Variation der Reaktionsabfolge in dieser Arbeit lohnend erschien.

Desweiteren konnte, derselben Synthesestrategie folgend, in dieser Arbeit erstmals der trivalente GlcNAc-funktionalisierte Glycocluster **13** auf Basis des TRIS-Moleküls **8** erfolgreich synthetisiert werden (vgl. Kap. 3.1.2).



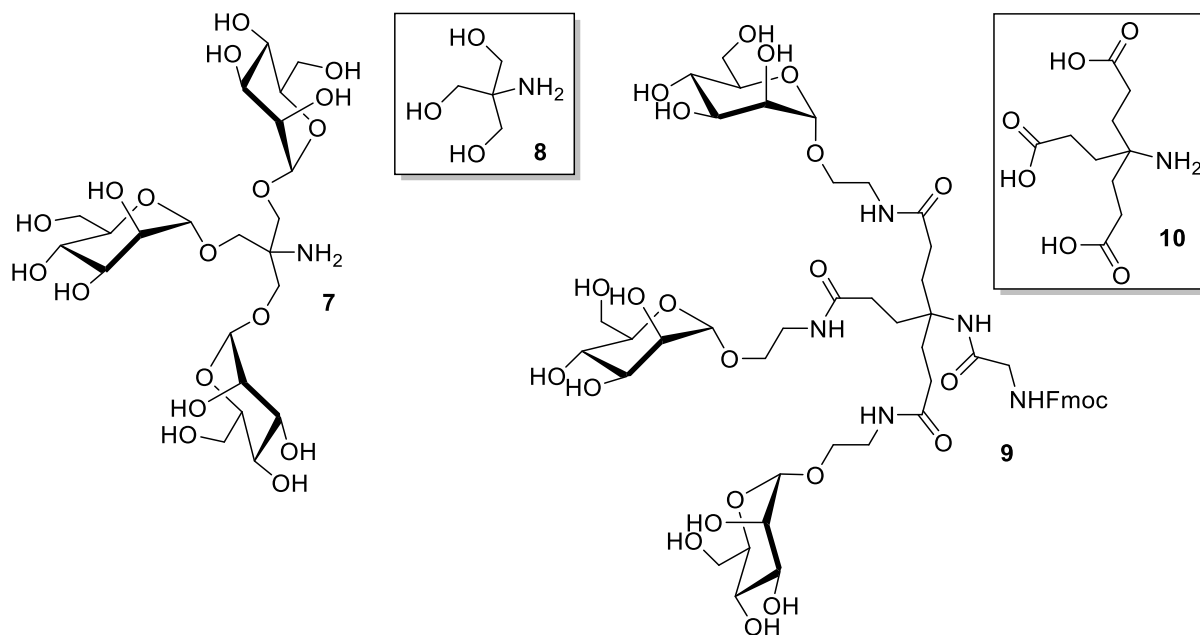


Abb. 24: Trivalente mannosylierte Clusterglycoside, die bereits in der Diplomarbeit fertiggestellt wurden.<sup>[93]</sup>

### 3.1.1 Synthese eines TRIS-basierten mannosylierten Glycoclusters

Für die Darstellung des trivalenten mannosylierten Homoglycoclusters **12** mit Aminosäure-funktionalisiertem fokalen Punkt diente ein TRIS-Molekül **8** als rigider Gerüstbaustein, der für die Glycosylierung mit einem Mannosyl-Donor drei Hydroxygruppen zur Verfügung stellt und eine Aminogruppe am fokalen Punkt für die weitere Funktionalisierung mit Glycin bereithält. Dazu wurde zunächst eine HATU-katalysierte Peptidkupplung zwischen der Aminogruppe des TRIS **8** und der Carboxylgruppe eines Fmoc-geschützten Glycins durchgeführt, da die sterische Abschirmung am fokalen Punkt nach erfolgter Glycosylierung deutlich größer ist und eine spätere Funktionalisierung des fokalen Punktes erheblich beeinträchtigt (Abb. 25).

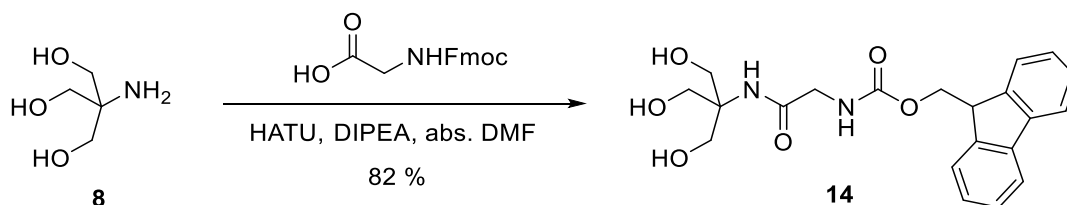
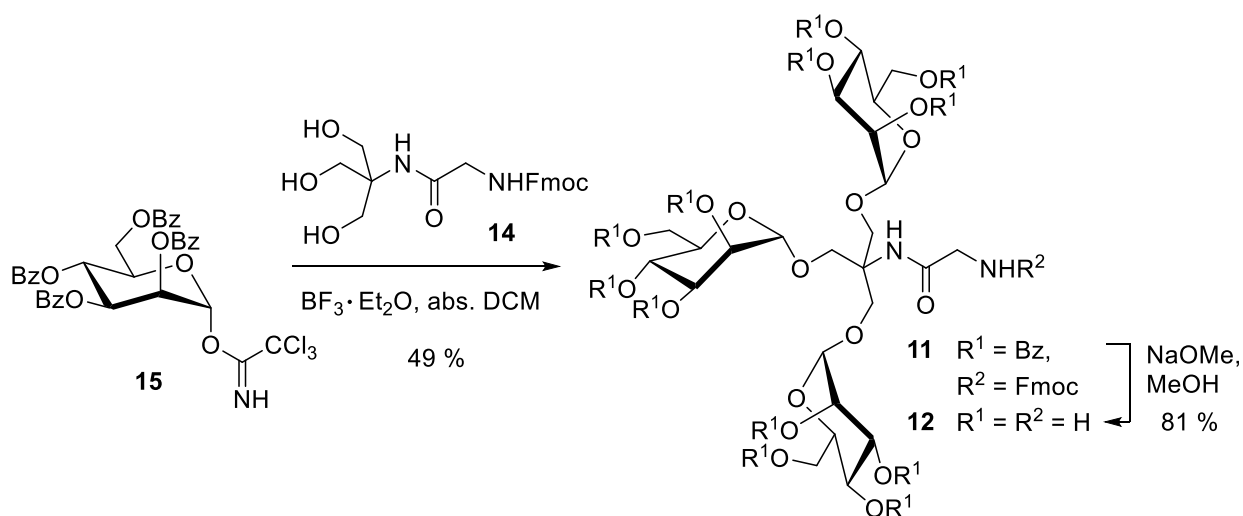


Abb. 25: Orthogonale Funktionalisierung der Aminogruppe am fokalen Punkt des TRIS-Bausteins mit einem Fmoc-geschützten Glycin-Derivat.<sup>[97]</sup>

Für die Reaktion wurde DIPEA als Base eingesetzt, welche die Carboxylgruppe der Aminosäure deprotoniert. Anschließend wird das Peptidkupplungsreagenz von dem resultierenden Carboxylat-Anion nukleophil angegriffen und es entsteht ein Hydroxybenzotriazolanion welches das ebenfalls gebildete *O*-Acylisoharnstoffderivat erneut nukleophil

angreift. Der resultierende Aktivester kann nun am aktivierten Carboxyl-Kohlenstoff von der Aminogruppe des TRIS-Moleküls nukleophil angegriffen werden, was zur Ausbildung der Peptidbindung und damit zum gewünschten Produkt **14** führt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie war unproblematisch, so dass Verbindung **14** mit einer guten Ausbeute von 82 % isoliert werden konnte.

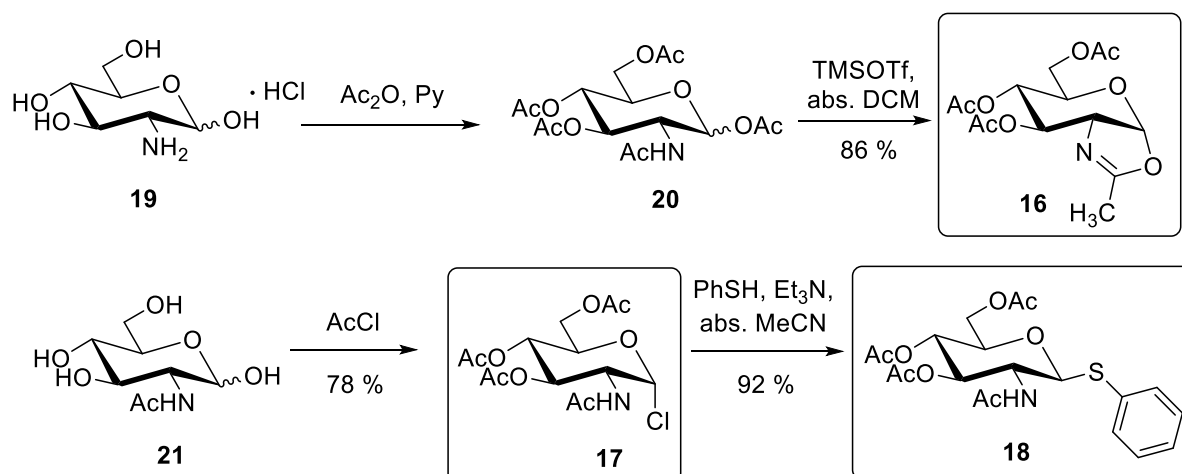
Daraufhin wurde **14** für die Darstellung des trivalenten Homoglycoclusters **11** verwendet (Abb. 26). Hierzu wurde Benzoyl-geschütztes Mannosetrichloracetimidat<sup>[98]</sup> **15** in einer literaturbekannten<sup>[99]</sup> Bortrifluorid-katalysierten Glycosylierungsreaktion mit dem trivalenten Kernmolekül **14** umgesetzt. Die Verwendung von Benzoylschutzgruppen verfolgte hier zum einen die Strategie, die Reaktivität des Donors zu erhöhen und andererseits die Bildung von unerwünschten Orthoestern zu unterbinden. Nach säulenchromatographischer Trennung konnte der trivalente Cluster **11** mit einer Ausbeute von 49 % isoliert werden. Die anschließende Entschützung wurde nach Zemplén<sup>[88]</sup> mit Natriummethanolat in Methanol durchgeführt. Der entschützte Cluster **12** konnte nach Aufreinigung mittels Gelpermeationschromatographie in einer guten Ausbeute von 81 % erhalten werden.



**Abb. 26:** Glycosylierung des Glycin-funktionalisierten TRIS-Kerns **14** zur Darstellung eines trivalenten Glycoclusters **11** mit Mannosid-Liganden und anschließender Entschützung der Benzoyl-Schutzgruppen zum Zielmolekül **12**.

### 3.1.2 Synthese eines TRIS-basierten GlcNAc-funktionalisierten Glycoclusters

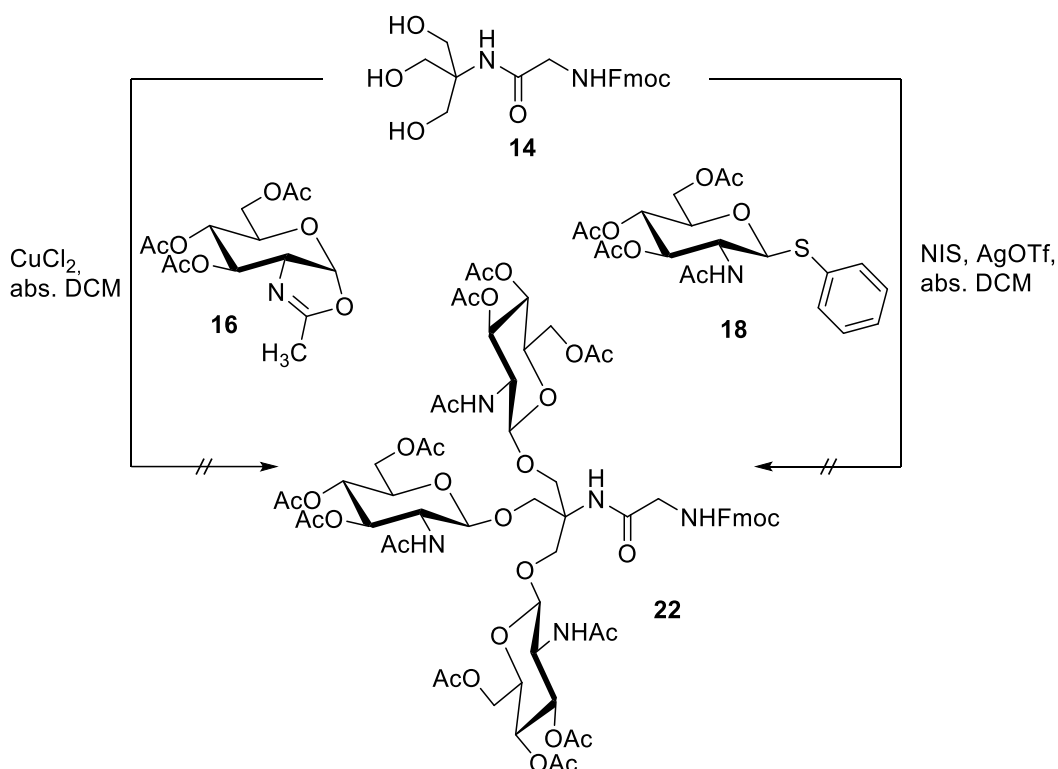
Im Anschluss erfolgte die Glycosylierung des Glycin-funktionalisierten TRIS-Derivats **14** mit verschiedenen GlcNAc-Donoren, die bereits in der Diplomarbeit synthetisiert wurden (Abb. 27). Bei diesen bietet sich die Möglichkeit, durch Variation der Abgangsgruppe und/ oder der Schutzgruppen Einfluss auf die Reaktivität des Donors zu nehmen. Bei den GlcNAc-Donoren **16**, **17** und **18** wurden die *N*-Acetylgruppe nicht orthogonal zu den *O*-Acetylgruppen geschützt, da die Deacetylierung der Alkoholfunktionen ohne Abspaltung der *N*-Acetylgruppe möglich ist. In der Diplomarbeit wurde bereits das Horten-Chlorid **17** als GlcNAc-Donor für die Glycosylierung eines *N*-Cbz-geschützten TRIS-Moleküls evaluiert, jedoch führte diese nicht zum gewünschten Ziemolekül und wurde daher in dieser Arbeit nicht verwendet. Stattdessen wurden jetzt das Oxazolin **16** und das Thiophenylglycosid **18** für die Synthese des trivalenten Glycoclusters **13** eingesetzt, da sich das Oxazolin **16** bei der Glycosylierung von einfachen Alkoholen in der Diplomarbeit bereits bewährt hatte und Thiophenylglycoside als gute Glycosyldonoren literaturbekannt sind.<sup>[100]</sup>



**Abb. 27:** Synthesen der GlcNAc-Donoren **16**, **17** und **18** die bereits in der Diplomarbeit durchgeführt wurden.<sup>[101]</sup> Die Synthese von **16** geht von Glucosamin-Hydrochlorid **19** aus, welches nach vollständiger Acetylierung zu **20** das Oxazolin **16** liefert. **17** wurde aus *N*-Acetyl-glucosamin **21** synthetisiert, als welchem dann **18** dargestellt wurde.

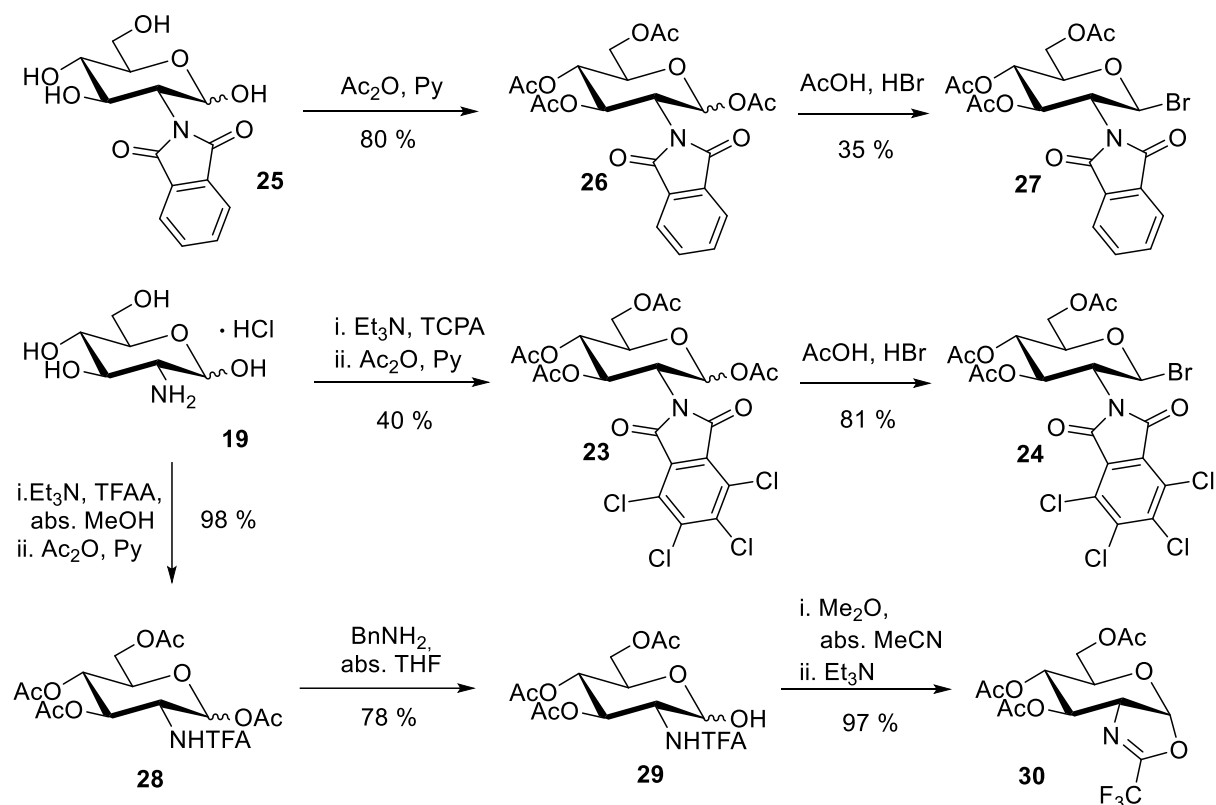
Die Umsetzung zum trivalenten Glycocluster erfolgte im Fall des Oxazolins **16** nach Wittmann<sup>[102]</sup> mit Kupfer(II)dichlorid als Katalysator und das Thiophenylglycosid **18** wurde nach Veeneman<sup>[100]</sup> mit *N*-Iodsuccinimid und Silbertriflat als Promoter umgesetzt (Abb. 28). Das Silbertriflat aktiviert dabei das Succinimid welches zum Imin reagiert und ein Iod-Kation freisetzt, das vom Schwefelatom des Glycosids nukleophil angegriffen wird. Thiophenyljodid wird abgespalten und das resultierende Zucker-Oxocarbeniumion kann von den TRIS-OH-

Gruppen nukleophil angegriffen werden. Beide Glycosylierungsversuche, mit GlcNAc-Donor **16** und **18** führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt (Abb. 28).



**Abb. 28:** Ansatz zur Synthese des TRIS-basierten GlcNAc-funktionalisierten Homoglycoclusters **22** durch Glycosylierung mit den GlcNAc-Donoren **16** und **18**.

Um die Reaktivität des GlcNAc-Donors zu erhöhen, wurde daher die Aminogruppe des Glucosamins mit einer elektronenziehenden Schutzgruppe versehen (Abb. 29). Die Schützung erfolgte sowohl durch die *N*-Phthalimid-Schutzgruppe (Phth) als auch mittels Tetrachlorphthalimid (TCP), gefolgt von der Bromierung beider Donor-Moleküle, um anschließend eine Glycosylierung nach der Koenigs-Knorr-Methode durchführen zu können. Für die Maskierung mit Tetrachlorphthalimid wurde das Glycosamin-Hydrochlorid **19** im Basischen mit Tetrachlorphthalsäureanhydrid versetzt, nach einer Reaktionszeit von 2.5 h das Lösungsmittel entfernt und die Acetylierung nach Standardbedingungen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin ohne vorherige Reinigung durchgeführt. Die mäßige Ausbeute von 40 % für **23** ist dabei auf die kurze Reaktionszeit vor der Acetylierung zurückzuführen. Die Acetylgruppe am anomeren Zentrum wurde anschließend mittels Bromwasserstoff und Essigsäure als Puffer substituiert und es wurde das Produkt **24** in guter Ausbeute erhalten. Die Synthese des Phthalimid-geschützten GlcNAc-Donors **27** verlief analog zur Synthese von **24**. Sie ging jedoch vom bereits Phthalimid-geschützten Glucosamin **25** aus, welches nur noch zu **26** acetyliert und anschließend zum Glycosylbromid **27** umgesetzt wurde (Abb. 29).

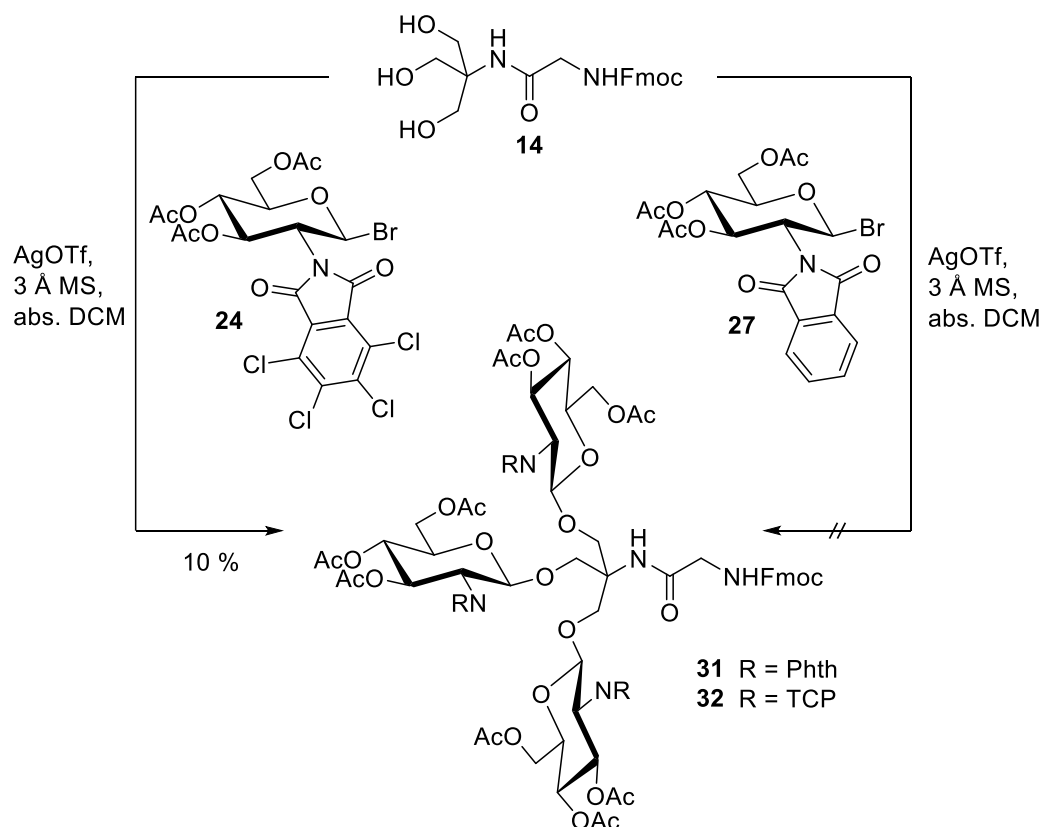


**Abb. 29:** Oben: Darstellung des *N*-Phth-geschützten Donors **27**. Mitte: Schützung der Aminofunktion von Glucosamin **19** mittels TCP-Schutzgruppe und anschließender Bromierung am anomeren Zentrum zu **24**. Unten: Einführung einer TFA-Schutzgruppe und Synthese des TFA-Oxazolin-Donors **30**.

Außerdem wurde die Reaktivität des Oxazolin-Donors **16** durch Einführung einer Trifluoracetyl-Schutzgruppe erhöht. Diese hat durch die Fluoratome einen stark elektronenziehenden Charakter und verspricht damit einen potenten Glycosyldonor, der zudem literaturbekannt ist.<sup>[103]</sup>

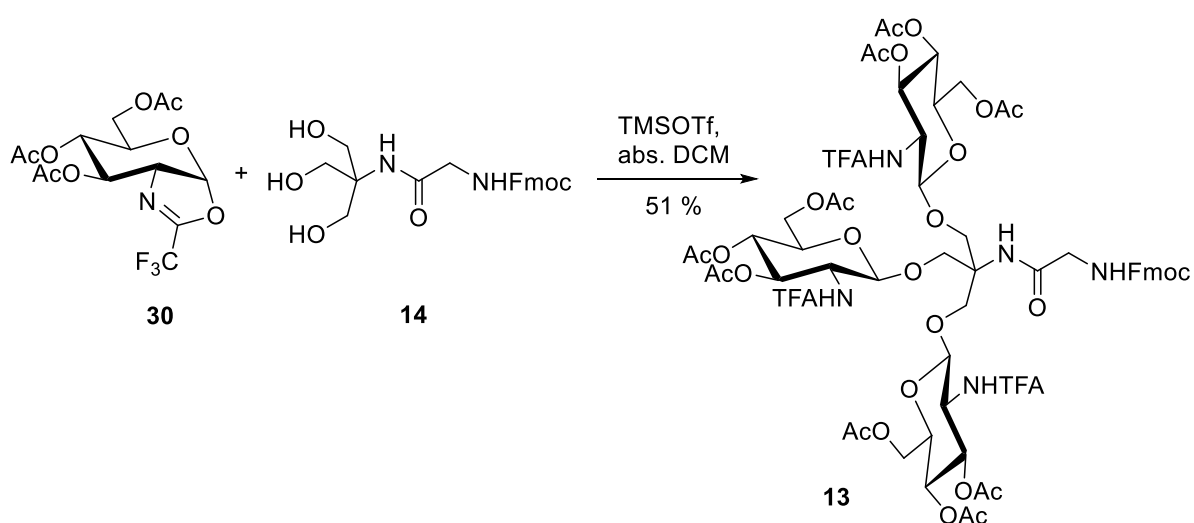
Dazu wurde Glucosamin-Hydrochlorid **19** im Basischen mit Trifluoressigsäureanhydrid versetzt, über Nacht gerührt und direkt im Anschluss eine Acetylierung der OH-Gruppen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin durchgeführt. Das vollständig geschützte Produkt **28** konnte in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden. Anschließend wurde aus dem C-1-entschützten Zucker **29** das Oxazolin **30** in sehr guter Ausbeute erhalten.

Die Synthese zum jeweiligen trivalenten GlcNAc-Cluster wurde im Anschluss mit den Donoren **24** und **27** mittels Silbertriflat-Katalyse in Anwesenheit von Molsieb in inerter Atmosphäre durchgeführt. Jedoch konnten auch hier höchstens Spuren des erwünschten Glycosylierungsprodukts nachgewiesen werden. Lediglich mit dem TCP-geschützten GlcNAc-Donor **24** wurde das Zielmolekül **32** in einer Ausbeute von 10 % isoliert (Abb. 30).



**Abb. 30:** Glycosylierung des TRIS-Derivats **14** mit TCP- und Phth-geschützten GlcNAc-Donoren **24** und **27**.

Schließlich erfolgte die Glycosylierung des trivalenten TRIS-Derivats **14** mittels des TFA-Oxazolins **30** unter TMSOTf-Aktivierung zum gewünschten trivalenten GlcNAc-Cluster **13**, der nach säulenchromatographischer Reinigung in einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 51 % sauber isoliert werden konnte (Abb. 31).



**Abb. 31:** Synthese des trivalenten GlcNAc-Clusters **13** via Glycosylierung des TRIS-Derivats **14** mit TFA-Oxazolin **30**. Als Promoter für die Glycosylierung wurde TMSOTf eingesetzt.

Aufgrund der langen Bearbeitungszeit und gleichzeitig mäßiger Erfolge wurde der Projektteil, der sich mit der Synthese der TRIS-basierten trivalenten Glycocluster befasste, nicht weiterverfolgt. Stattdessen wurde der Fokus der weiteren Arbeiten auf die Synthese von divalenten photoschaltbaren Glycomimetika gerichtet, deren Untersuchung im Licht aktueller Forschungsergebnisse besonders wichtig und vielversprechend wurde.

### 3.2 Synthese eines photoschaltbaren homodivalenten Azobenzolmannosids

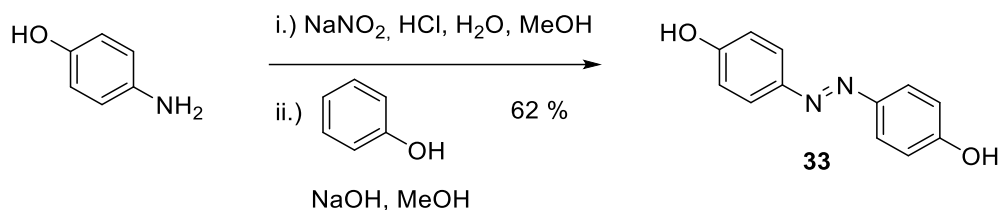
Für die Darstellung divalenter photoschaltbarer Glycomimetika wurde Methallyldichlorid (MDC) als Kerneinheit verwendet und auf Azobenzol als photoschaltbare Einheit zurückgegriffen. Wie bereits in Kapitel 2.4 ausgeführt, wurde eine Synthesestrategie favorisiert, die als Variante E bezeichnet wurde. Dabei bilden sowohl homo- als auch heterodivalente Glycocluster die Zielmoleküle dieses Teilprojekts. Im Folgenden ist die Synthese eines homodivalenten Azobenzolmannosids dargestellt, für dessen Darstellung zunächst ein monoglycosyliertes Azobenzol-Derivat synthetisiert wurde.

#### 3.2.1 Synthese eines monoglycosylierten Azobenzolmannosids

Für die Synthese eines photoschaltbaren monoglycosylierten Azobenzolmannosids wurden zunächst die photoschaltbaren Azobenzol-Derivate synthetisiert. Dazu kann auf eine umfangreiche Literatur zurückgegriffen werden.<sup>[67, 72, 104, 105]</sup> In den hier projektierten Synthesen eignen sich die Azobenzoleinheiten gut als Linker zwischen dem Gerüstmolekül MDC und den Kohlenhydrat-Liganden. Es ist praktisch, von 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) als einem symmetrischen Azobenzol-Derivat auszugehen. Während eine Hydroxygruppe für die Glycosylierung mit einem Zuckerdonor bereitsteht, kann die zweite OH-Gruppe für die Veretherung mit dem MDC verwendet werden. 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) ist ein literaturbekanntes Azobenzol-Derivat, welches leicht und in großem Maßstab dargestellt werden kann.

Die Synthese von 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) kann auf verschiedene Weisen durchgeführt werden. Die drei gängigsten Methoden zur Darstellung von Azobenzolen sind die Azokupplung, die Mills-Kupplung und die Wallach-Reaktion, wobei die meisten Azobenzol-Derivate via Azokupplung synthetisiert werden, da sich diese durch kurze Reaktionszeiten und hohe Ausbeuten auszeichnet. Auch hier wurde 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) per Azokupplung nach einer literaturbekannten Synthese erhalten.<sup>[106]</sup> Für die Diazotierungsreaktion wurde

4-Aminophenol mit einer Lösung aus Natriumnitrit in Wasser und 1 N Salzsäurelösung versetzt und anschließend eine Lösung aus Phenol und Natriumhydroxid in Methanol zugegeben (Abb. 32).

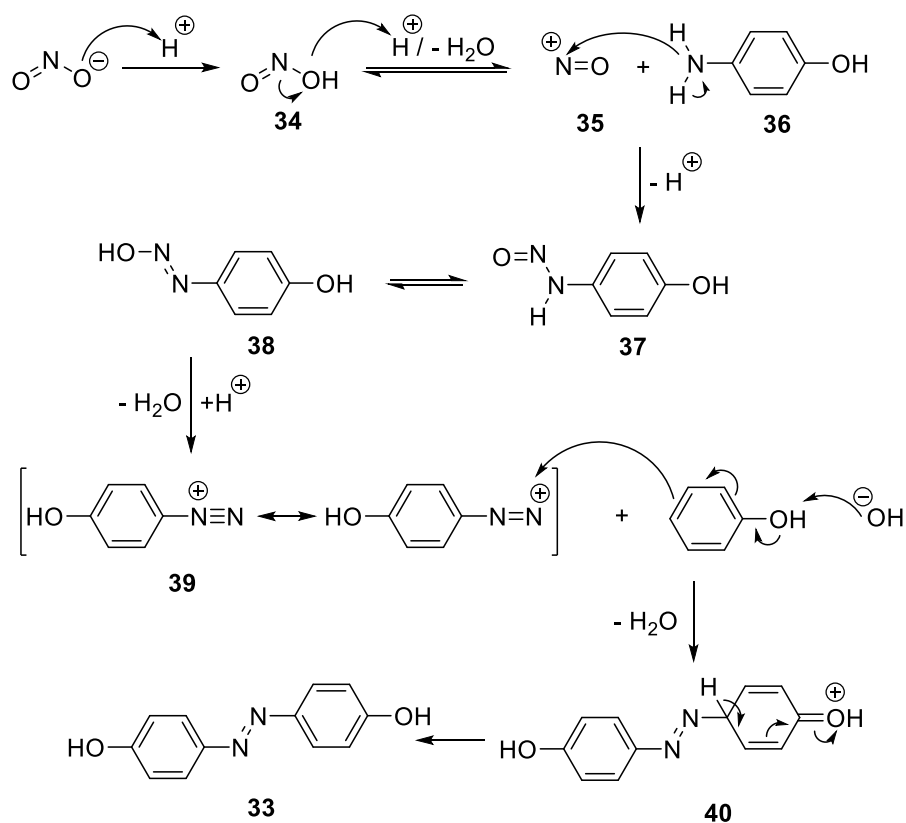


**Abb. 32:** Synthese von 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) mittels Azokupplungsreaktion.

Es lohnt sich an dieser Stelle den bekannten Mechanismus der Azokupplung nochmals zu betrachten. Die Reaktion von Säure mit dem Nitrit führt zur *in situ*-Bildung von Salpetriger Säure **34**, aus der nach Wasserabspaltung das Nitrosium-Ion **35** resultiert (Abb. 33). Dieses schwache Elektrophil wird anschließend von der Aminogruppe des 4-Aminophenols (**36**) nukleophil angegriffen und das *N*-Nitroso-Derivat **37** wird erhalten, welches zum Diazohydroxid **38** tautomerisieren kann. Nach Protonierung und Wasserabspaltung wird das resonanzstabilisierte Diazoniumion **39** erhalten. Nach Zugabe von Phenol kommt es zu einer aromatischen *p*-Substitution des aromatischen Phenolrings<sup>[107]</sup> woraus das gewünschte 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) resultiert. Die Reaktion erfolgt unter basischen Bedingungen um die Nukleophilie des Phenols beziehungsweise Phenolats zu steigern.

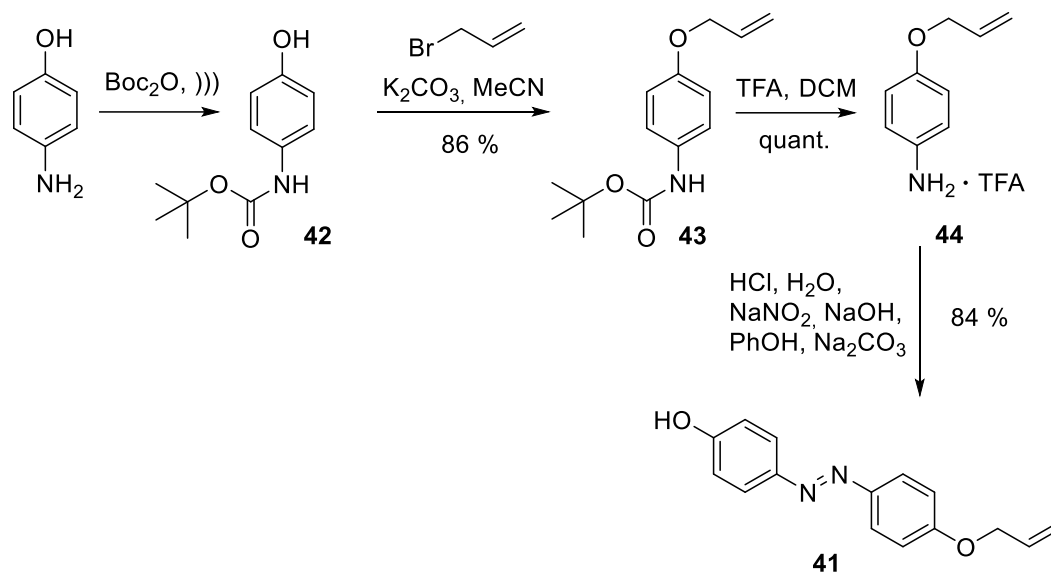
4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) wurde mittels Umkristallisation aus Eisessig und anschließender Säulenchromatographie gereinigt. Da die <sup>1</sup>H-NMR-Auswertung auch ohne Säulenchromatographie auf ein sauberes Produkt schließen lässt, ist die Farbe des erhaltenen Feststoffes ein guter Indikator für dessen Reinheit. Wurde nach der Umkristallisation ein schwarz-roter, kristalliner Feststoff erhalten, so änderte sich dessen Farbe nach der säulenchromatographischen Reinigung in ein dunkles Grün. Das Produkt **33** konnte mit einer zufriedenstellenden Aubeute von 62 % isoliert werden.





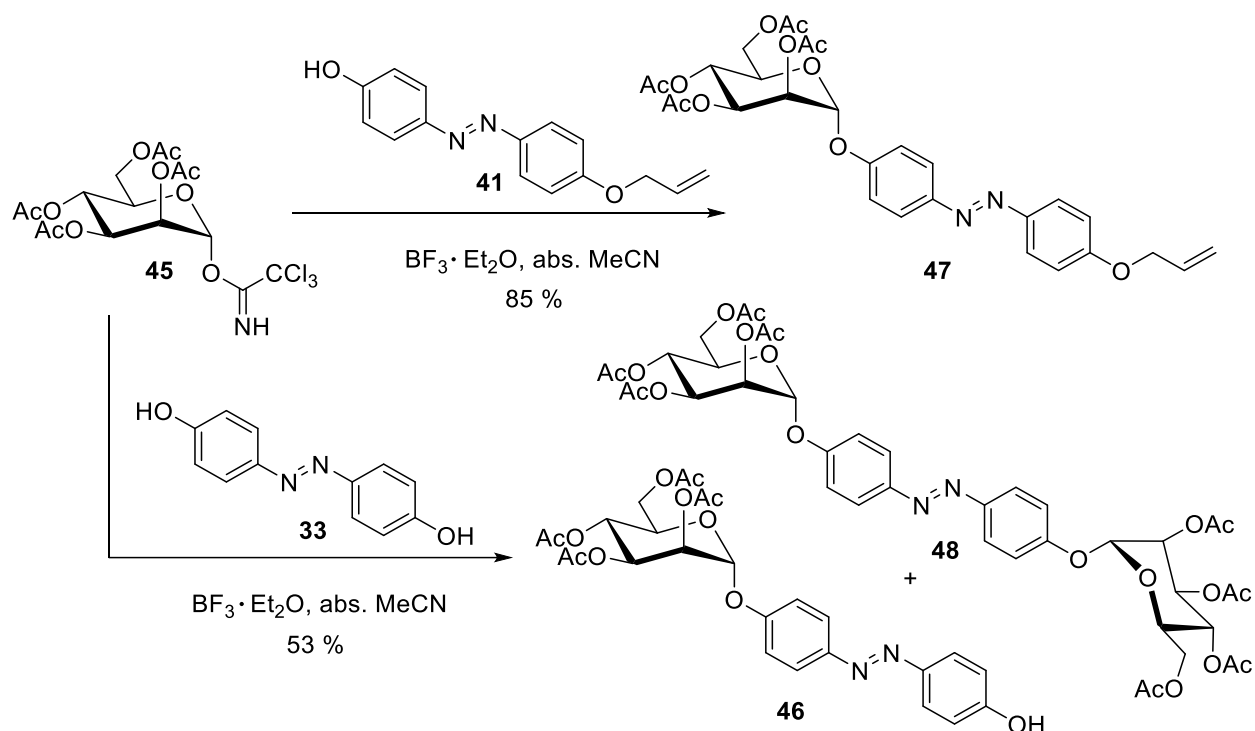
**Abb. 33:** Mechanismus der Azokupplungsreaktion zur Darstellung von 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**).

Für die Desymmetrisierung von **33** wurde 4-*O*-Allyl-4'-hydroxyazobenzol (**41**) in einer vierstufigen Synthese dargestellt (Abb. 34). Dazu wurde zunächst die Aminogruppe in 4-Aminophenol mit Boc-Anhydrid in einer Ultraschall-katalysierten Reaktion chemoselektiv Boc-geschützt.<sup>[108]</sup> Diese Reaktion erfolgte lösungsmittelfrei und das Produkt **42** konnte ohne weitere Aufarbeitung aus Diethylether umkristallisiert werden. Anschließend wurde mittels Allylbromid und Kaliumcarbonat die freie Hydroxygruppe geschützt und das Produkt **43** mit einer Ausbeute von 86 % isoliert. Die Aminogruppe konnte anschließend mit Trifluoressigsäure wieder zu **44** entschützt werden und durch Reaktion mit Phenol in einer Azokupplungsreaktion das einfach Allyl-geschützte Produkt **41** in einer guten Ausbeute von 84 % erhalten werden.<sup>[89]</sup>



**Abb. 34:** Synthese von 4-O-Allyl-4'-hydroxyazobenzol (**41**) aus 4-Aminophenol und Phenol.

Mit **33** und **41** stehen zwei Dihydroxyazobenzolderivate, ein symmetrisches und ein unsymmetrisches, für die Glycosylierung mit dem literaturbekannten Mannose-Trichloracetimidat **45** als Donor bereit, aus der die monoglycosylierten Azobenzolmannoside **46** und **47** hervorgehen (Abb. 35). Die Synthese des ungeschützten Azobenzolmannosids **46** wurde bereits erfolgreich von Chandrasekaran *et al.* mittels eines Mannosyl-trichloracetimidat-Donors **45** und 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) durchgeführt.<sup>[76, 82]</sup> Dazu wurden das Trichloracetimidat **45** sowie das Azobenzol **33** in abs. Acetonitril gelöst und anschließend bei 0 °C mit Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure versetzt, wodurch das Produkt **46** in guter Ausbeute von 41 % erhalten werden konnte.<sup>[82]</sup> Hier wurde das 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) im Überschuss eingesetzt um die Einfachsubstitution zu begünstigen. Die Zugabe der Lewis-Säure bei Raumtemp. führte bei gleichbleibender Reaktionsdauer und eingesetzten Äquivalenten nochmal zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute von **46** auf 53 %, obwohl die unerwünschte Bildung des zweifachsubstituierten Azobenzols **48** dadurch eigentlich begünstigt werden müsste. Durch die erhöhte Reaktionskinetik ist die Reaktion mit dem leichteren und damit schnelleren unsubstituierten Azobenzol-Edukt wahrscheinlich bevorzugt, was zu der gesteigerten Ausbeute führt.

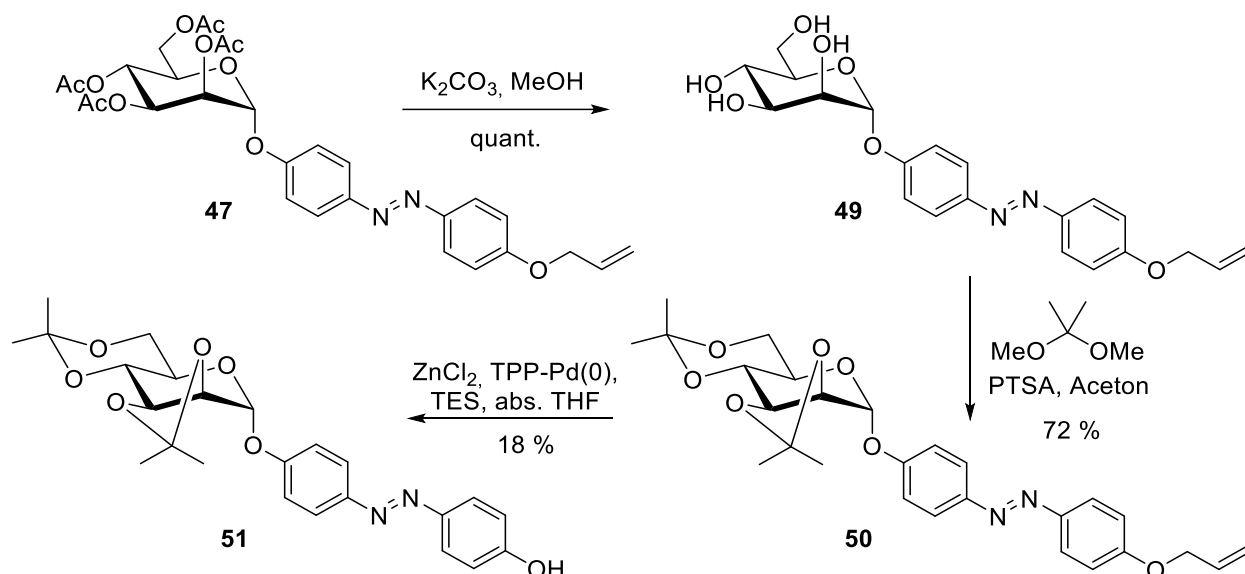


**Abb. 35:** Synthese der einfach glycosylierten Azobenzolmannoside **46** und **47**.

Die Synthese mit dem einseitig-maskierten Azobenzol-Edukt **41** wurde ebenfalls mit Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure durchgeführt. Das Produkt **47** konnte mittels säulenchromatographische Aufarbeitung aufgrund der niedrigeren Polarität und ohne das zweifach-substituierte Nebenprodukt einfacher isoliert werden. Erwartungsgemäß lag die Ausbeute beim einseitig-geschützten Produkt **47** mit 85 % deutlich höher als beim unmaskierten Produkt **46**. Da allerdings bei der Synthese des OH-freien Derivats **46** relativ gute Ausbeuten um die 50 % erreicht wurden und sich das zweifach substituierte Nebenprodukt **48** als photoschaltbares Substrat bei Adhäsionstest in Lösung einsetzen lässt, wurde diese Synthesestrategie favorisiert. Außerdem lässt sich das Reaktionsgemisch gut voneinander separieren und der Überschuss an Dihydroxyazobenzol **33** wieder aus der Reaktion zurückgewinnen. Außerdem kann die Anzahl an Reaktionsschritten ohne die Allyl-Schätzung und –Entschätzung des Dihydroxyazobenzols **41** deutlich verringert werden.

Da die anschließende Verbindung von photoschaltbarem mannosyliertem Azobenzol-Derivat **46** und Methallyldichlorid-Kern mittels Williamson-Ethersynthese basische Reaktionsbedingungen erfordert, wurde außerdem eine Umschätzung der Zucker-Hydroxygruppen vorgenommen. Aufgrund der Erfahrungen von Elsner<sup>[109]</sup> mit zahlreichen basenstabilen Schutzgruppen für die Ether-Synthese mit Natriumhydrid, wurde hier eine Isopropyliden-Schätzung gewählt. Damit lassen sich selektiv 1,2-Diole schützen, im Fall von  $\alpha$ -D-Mannose also die 2- und 3-Position, sowie die 4- und 6-Position. Die Abspaltung erfolgt im Säuren,

beispielsweise mit TFA-Lösung. Das vollständig geschützte Azobenzolmannosid **47** wurde dazu einer Umschützungs-Reaktion unterzogen, um die basenlabilen Acetylschutzgruppen zu ersetzen (Abb. 36). Zunächst wurden die Acetylschutzgruppen in einer basenkatalysierten Entschützung mittels Kaliumcarbonat in Methanol abgespalten. Das OH-entschützte Produkt **49** wurde anschließend in einer säurekatalysierten Acetalbildungsreaktion mit 2,2-Dimethoxypropan umgesetzt und somit jeweils die 2- und 3-Position als auch die 4- und 6-Position des Zuckers mittels Isopropyliden-Schutzgruppen maskiert. Die Isopropylidenschutzgruppe bietet sich hier besonders an, da sie unter milden Bedingungen eingeführt werden kann, im Basischen stabil ist und leicht in wässrig saurem Lösungsmittel wieder entfernt werden kann. Für die Schützung als 1,2-Diol wurde *p*-Toluolsulfonsäure als Säurekatalysator verwendet und das isopropyliden-geschützte Produkt **50** konnte in einer Ausbeute von 72 % erhalten werden. Für die anschließende De-Allylierung wurde ein Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladiumkatalysator eingesetzt, der durch Reduktion von Palladium(II)-chlorid mittels Hydrazin und Triphenylphosphin erhalten wurde.<sup>[110]</sup> Dieser Katalysator wurde zur Allylentschützung zusammen mit Zinkchlorid und Triethylsilan eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Allyl-entschützte Produkt **51** allerdings nur mit einer Ausbeute von 18 % erhalten werden. Dies ist auf die hohe Luft- und Sauerstoffempfindlichkeit des Metallkatalysators zurückzuführen. Alle Reaktionspartner müssen daher vorher eingehend getrocknet und die Reaktionslösung mehrfach entgast werden. Dies erfolgte durch die *freeze-pump-thaw*-Methode. Der Katalysator sollte außerdem frisch hergestellt werden. Trotzdem bietet sich vor der Reaktion nicht die Möglichkeit die Effektivität des Katalysators zu testen, wodurch ein Versagen des Katalysators nicht ausgeschlossen werden kann. Die Optimierung dieser Reaktionen wurde nicht weiterverfolgt.



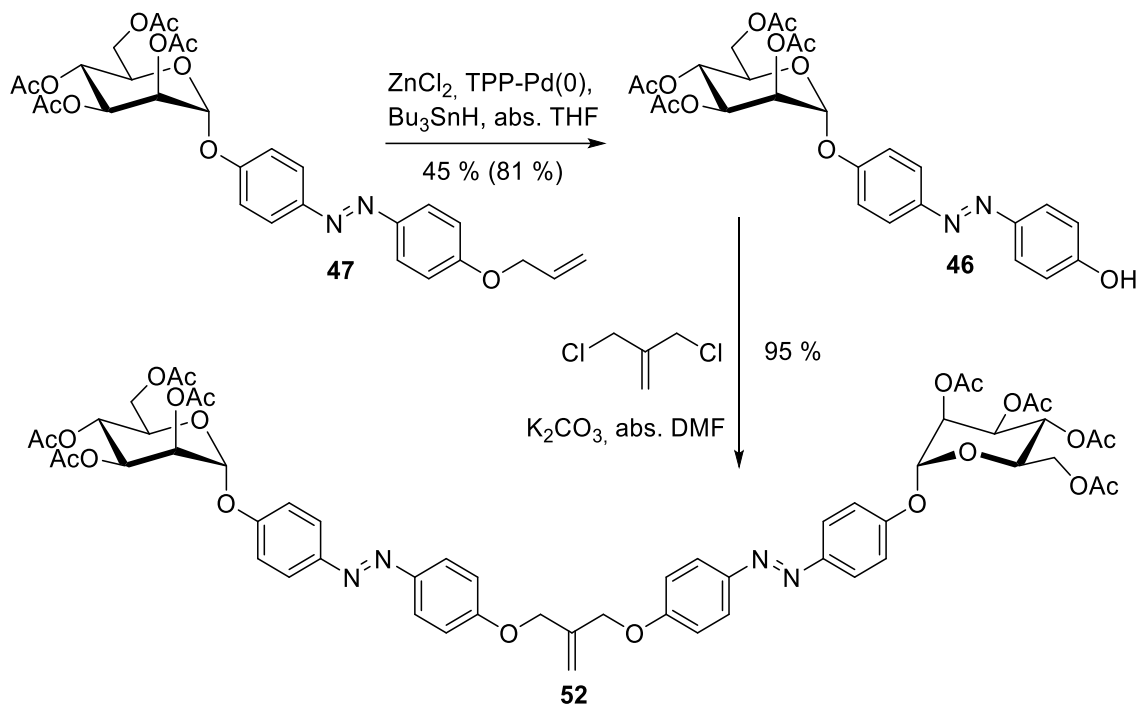
**Abb. 36:** Synthese des Isopropyliden-geschützten Azobenzolmannosids **51** mittels Umschüttung der Acetyl-Schutzgruppen von **47** in Isopropyl-Schutzgruppen und Allyl-Entschüttung.

Nun stehen mit dem so erhaltenen photoschaltbaren Mannosyl-funktionalisierten Molekül zwei verschiedene Bausteine für die Synthese divalenter Glycocluster unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zur Verfügung, bei denen sich die freie Hydroxylgruppe am Azobenzol für die Verbindung mit einem Kernmolekül anbietet. Mit Methallyldichlorid als Reaktionspartner bietet sich die Williamson-Ethersynthese an, wie im folgenden Kapitel ausgeführt wird. Es zeigte sich, dass unter den Bedingungen der Ethersynthese die Acetylschutzgruppen am Zuckerring stabil waren und deshalb im Folgenden die Isopropyliden-geschützten Bausteine keine Verwendung fanden.

### 3.2.2 Synthese eines homodivalenten Azobenzolmannosids

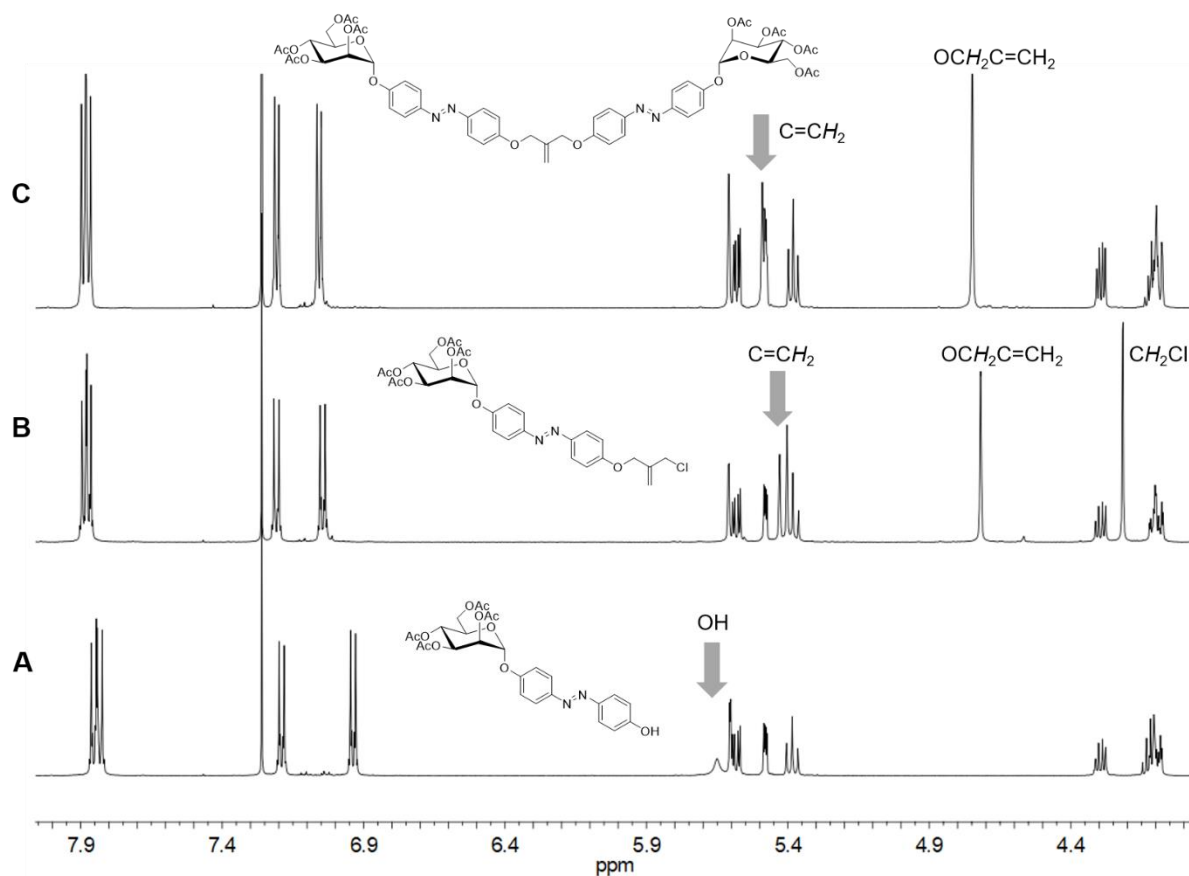
Für die Verbindung von MDC-Kernmolekül und den monoglycosylierten Azobenzolmannosiden wurde sowohl der OH-freie Ligand **46** als auch die Allyl-geschützte Variante **47** eingesetzt. Zur Abspaltung der Allyl-Schutzgruppe wurde Zinkchlorid, frisch hergestellter TPP-Katalysator und Tributylzinnhydrid eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte der OH-freie Ligand **46** in einer Ausbeute von 45 % isoliert werden. Allerdings konnte auch sauberes Edukt zurückgewonnen werden, so dass eine auf den Umsatz bezogene Ausbeute von 81 % erzielt werden konnte. Die Umsetzung des Azobenzol-Derivats **46** mit MDC wurde in einer Williamson-Ethersynthese mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt. Dabei konnte durch geeignete Reaktionsbedingungen die Bildung des einfach

substituierten Nebenproduktes auf ein Minimum reduziert und das Zielmolekül **52** mit einer hervorragenden Ausbeute von 95 % erhalten werden (Abb. 37). Die Aufreinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie, welche durch die Farbigkeit der Verbindung erleichtert war.



**Abb. 37:** Synthese des homodivalenten Azobenzolmannosids **52**.

In Abbildung 38 sind die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **46**, **52** und dem einfach substituierten Nebenprodukt **53** im Vergleich dargestellt. Trotz ähnlicher  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren kann man sie deutlich unterscheiden. Wie zu erwarten, sind in allen drei Spektren drei Signale im aromatischen Bereich vorhanden, welche auf ein unsymmetrisch substituiertes Azobenzolderivat hinweisen. Beispielsweise wären bei einer Glycosylierung beider Hydroxygruppen des Azobenzols von **46** nur zwei Signale im aromatischen Bereich zu erwarten. Ebenfalls deutlich zu erkennen ist das Breite OH-Signal bei 5.65 ppm des 4'-OH-freien Azobenzolmannosid **46** (Abb. 38, A). Beim Vergleich der Spektren des einfach substituierten Nebenprodukts **53** und des zweifach substituierten Zielmoleküls **52** (Abb. 38, C) fällt eindeutig ein zusätzliches hochfeldverschobenes Singulett bei 4.21 ppm bei Verbindung **53** auf (Abb. 38, B), welches der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in Nachbarschaft zum Chloratom zugeordnet werden kann. Außerdem findet eine Hochfeldverschiebung und Aufspaltung der  $\text{C}=\text{CH}_2$ -Protonen statt.



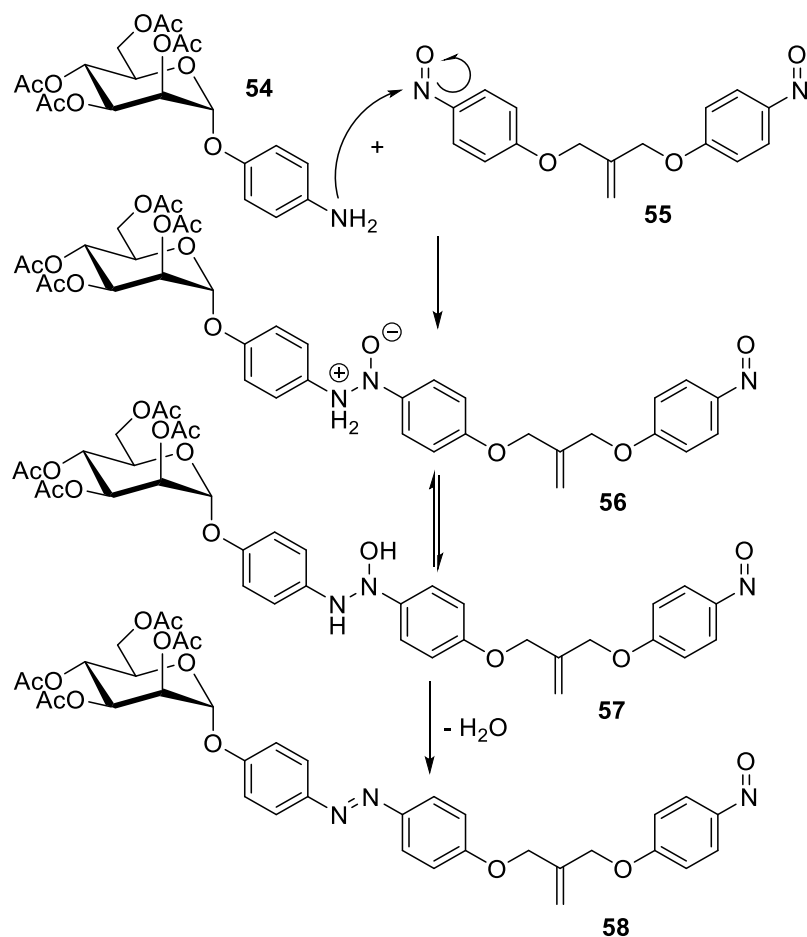
**Abb. 38:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des 4'-OH-freien Azobenzolmannosids **46** (A), des einfach substituierten MDC-basierten Azobenzolmannosids **53** (B) und des symmetrischen, homodivalenten Azobenzolmannosids **52** (C).

Durch die Synthese des divalenten mannosylierten Clusters **52** mit den in dieser Synthese vorgenommenen Optimierungen der Reaktionsbedingungen, konnte gezeigt werden, dass die gewählte Syntheseroute erfolgreich ist und der Syntheseaufwand für die Bereitstellung der Vorstufen minimiert werden konnte. Somit wurde die analoge Synthese auch für die Herstellung des projizierten divalenten GlcNAc-Homoglycoclusters und des Heteroglycoclusters übertragen.

### 3.2.3 Synthese eines homodivalenten Azobenzolmannosids via Mills-Reaktion

Für die Darstellung des divalenten photoschaltbaren Clustermannosids **52** wurde außerdem eine Synthese-Variante getestet, bei der die photoschaltbare Azobenzoleinheit via Mills-Reaktion gebildet wird, wie bereits von Chandrasekaran *et al.* beschrieben.<sup>[76]</sup> Dazu werden eine aromatische Nitroso-Komponente wie **54** und ein Anilin-Derivat wie **55** benötigt, die unterschiedlich substituiert sein können und in einer säurekatalysierten Reaktion zum entsprechenden Azobenzolderivat **58** reagieren. Praktischerweise wird auf diesem Syntheseweg

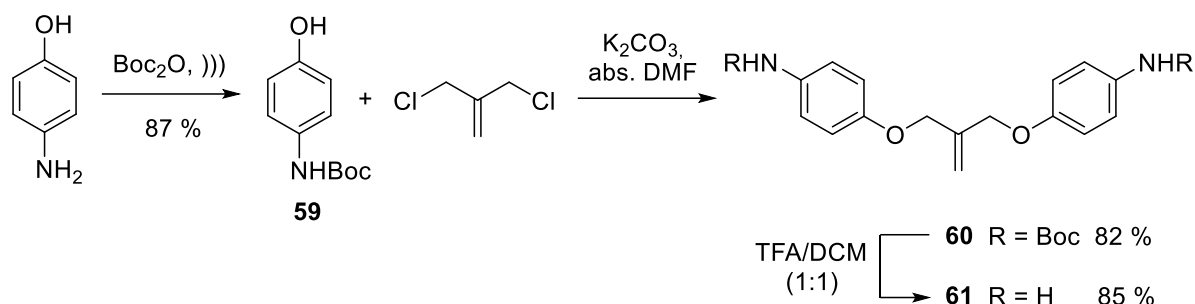
einerseits eine Anilin-Komponente eingesetzt, die bereits den Mannosylrest enthält und andererseits ein Nitroso-Derivat, das bereits mit dem MDC-Kernmolekül derivatisiert wurde, oder umgekehrt (Abb. 39).



**Abb. 39:** Mechanismus der Mills-Reaktion zur Bildung eines Azobenzolderivats **58**. Exemplarisch ist hier die Mills-Reaktion an nur einem Liganden des MDC-Kernmoleküls **55** dargestellt.

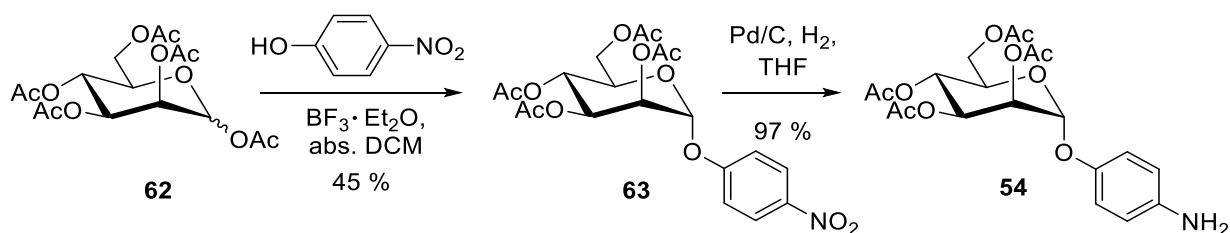
Für die Darstellung eines Aminophenyl-funktionalisierten MDC-Derivats wurde zunächst 4-Aminophenol in einer Ultraschall-katalysierten Reaktion *N*-Boc-geschützt und das resultierende *N*-Boc-Aminophenol **59** in einer Williamson-Ethersynthese mit Methallyldichlorid in DMF umgesetzt. Das Produkt **60** wurde in einer optimierten Ausbeute von 82 % erhalten. Anschließend erfolgte die saure Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan, welche das symmetrische MDC-Derivat **61** in 85 % Ausbeute lieferte (Abb. 40).





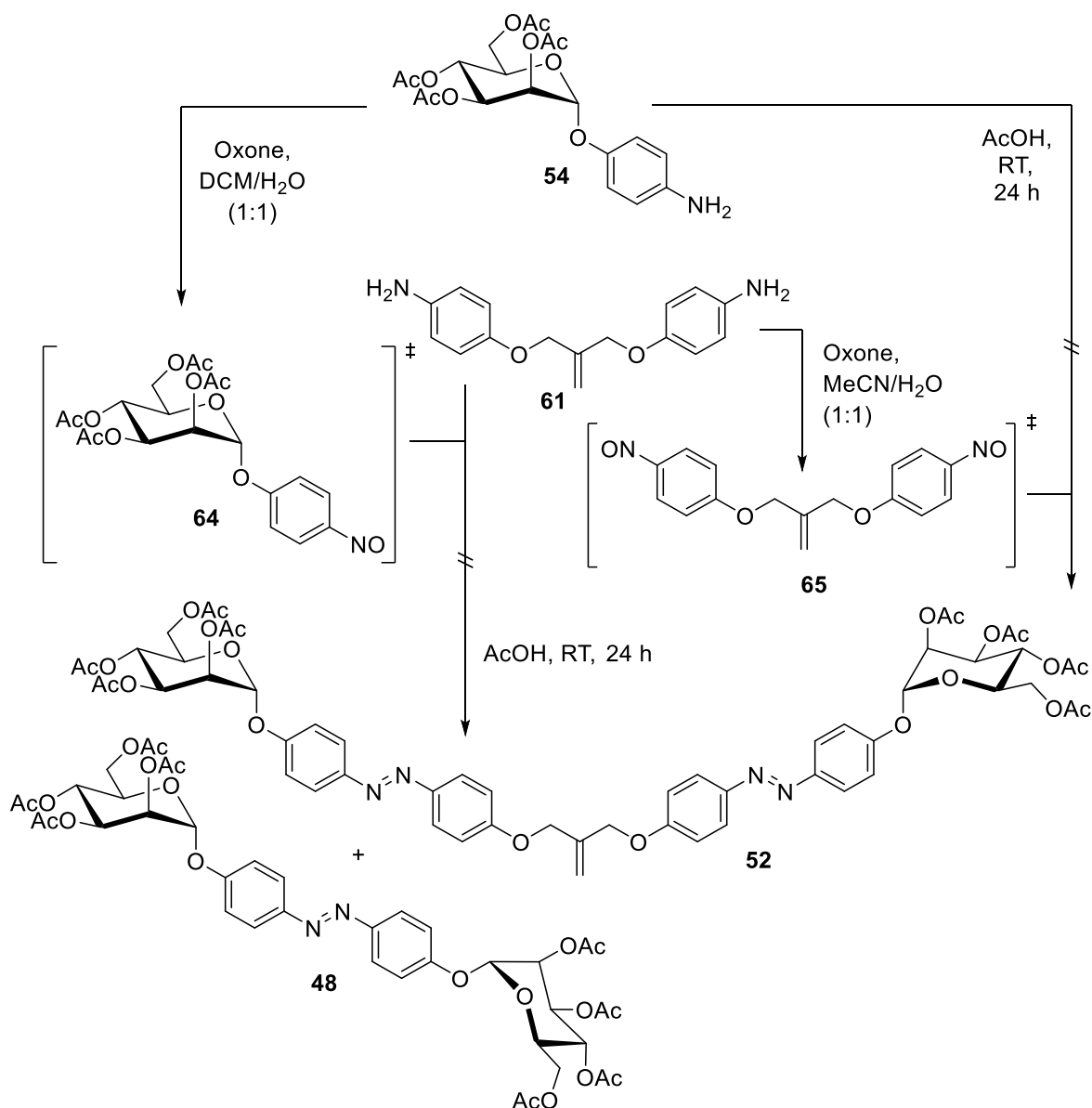
**Abb. 40:** Synthese des zweifach Aminophenyl-funktionalisierten MDC-Gerüstmoleküls **61**.

Für die Mills-Reaktion mit dem MDC-Derivat **61** wurde ein Nitroso-funktionalisiertes Mannosid benötigt, das aus Aminophenylmannosid **54** erhalten wurde (Abb. 41). Das Mannosid **54** wurde, ausgehend von Mannosepentaacetat **62**, nach Glycosylierung von *p*-Nitrophenol mit Bortrifluorid-Etherat zu **63** und nachfolgender Reduktion mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle in einer optimierten Ausbeute von 97 % erhalten. Zwar kann **54** auch kommerziell erworben werden, ist aber sehr teuer.



**Abb. 41:** Darstellung von Aminophenylmannosid **54** für die Mills-Reaktion.

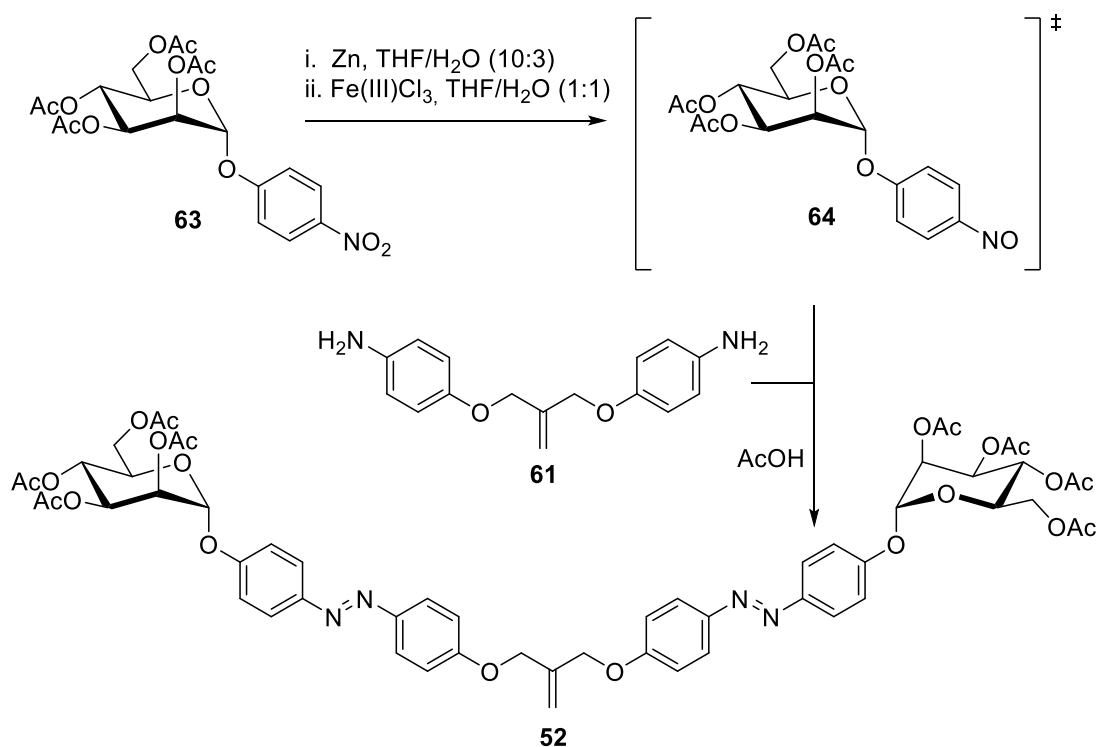
Schließlich folgte die Kombination von Nitrosyl-Komponente und Anilin-Derivat. Dabei wurde jeweils der Kohlenhydrat-Donor einmal als Nitrosyl-Donor **64** und einmal als Anilin-Komponente **54** eingesetzt. Entsprechend dazu ebenfalls der Amino-funktionalisierte symmetrische Methallyldichlorid-Kern **61** als Anilin-Komponente und Nitrosyl-Donor **65** (Abb. 42).



**Abb. 42:** Mills-Reaktion der Anilin-Komponenten **54** und **45** mit dem Nitrosyl-Donor **65** beziehungsweise **64** zum homodivalenten Azobenzolmannosids **52**.

Die Synthese von **52** wurde zunächst mit *p*-Aminophenylmannosid **54** als Nitrosyl-Donor durchgeführt. Dazu wurde in einem Zwei-Phasen-Gemisch das Amin **54** mittels Oxon ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) zur Nitroso-Verbindung **64** oxidiert. Die unterschiedlichen Polaritäten der Lösungsmittel sorgen für eine Trennung von Nitroso-Komponente und dem zugehörigen *N*-Arylhydroxylamin sowie der Anilinkomponente **54** und verhindern so die Bildung unerwünschter Nebenprodukte.<sup>[104]</sup> Da es sich hier um eine sehr reaktive Spezies handelt, wurde die Mills-Reaktion ohne vorherige Isolierung der Zwischenstufe **64** durchgeführt und der Reaktionsverlauf lediglich per Dünnschichtchromatographie überwacht. Die säurekatalysierte Kondensation zum Zielmolekül **52** war jedoch nicht erfolgreich. Es

konnte lediglich das zweifach-mannosylierte Azobenzolderivat **48** nachgewiesen werden, was darauf schließen lässt, dass die Umsetzung zur Nitrosokomponente **64** nicht ausreichend war und somit genug *p*-Aminophenylmannosid **54** zur Verfügung stand, um sich als Anilin-Komponente **54** mit dem Nitroso-Derivat **64** umsetzen zu können. Da das Mannosid acetyliert vorlag, war die Trennleistung des Zwei-Phasen-Gemisches außerdem nicht ausreichend. Daher wurde weiterhin das divalente Amin **61** zunächst zur Nitroso-Komponente **65** oxidiert. Aufgrund der erhöhten Polarität des Edukts durch zwei Aminofunktionen und dem wesentlich unpolaren Nitroso-Zwischenprodukt sollten beide Verbindungen besser voneinander getrennt werden. Allerdings führte auch hier die mit Eisessig katalysierte Kondensation nicht zum gewünschten Produkt **52**. Daraufhin wurde eine Reduktion von *p*-Nitrophenylmannosid **63** mittels Zink und Eisen(III)chlorid zum Nitrosyl-phenyl-mannosid **64** gewählt (Abb. 43), welches mit dem divalenten Amin **61** in einer säurekatalysierten Kondensation erfolgreich zum divalenten Cluster **52** umgesetzt werden konnte. Allerdings konnte das Produkt nur mittels MALDI-ToF nachgewiesen werden. Eine säulenchromatographische Reinigung blieb erfolglos.



**Abb. 43:** Synthesevariante der Mills-Reaktion zur Darstellung des homodivalenten Azobenzolmannosids **52**.

Aufgrund der erfolgreichen Synthesen von einfach substituierten Azobenzolmannosiden wurde die Synthese via Mills-Reaktion nicht weiter verfolgt. Außerdem eignet sich diese Synthesestrategie für die Darstellung heterovalenter Glycocluster eher nicht.

### 3.3 Synthese eines photoschaltbaren homodivalenten GlcNAc-Glycoclusters

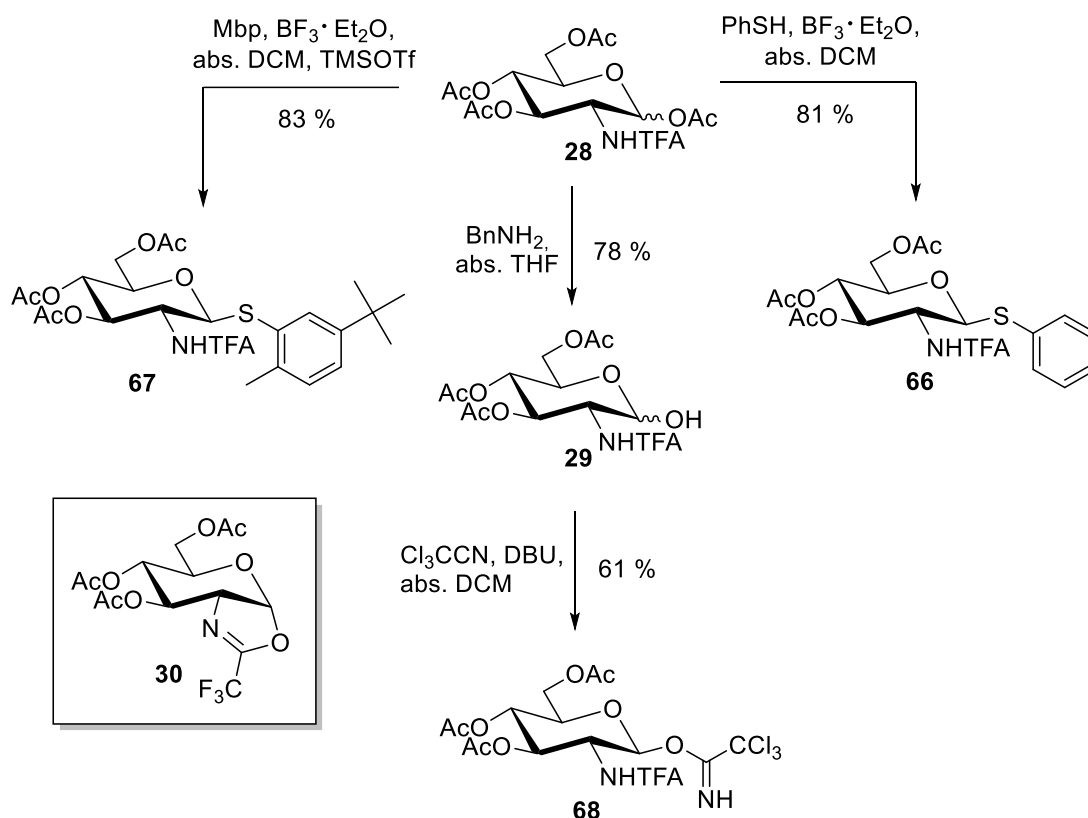
Um den Einfluss unterschiedlicher Zuckerliganden auf die photochromen Eigenschaften zu testen und mit den mannosylierten Homoglycoclustern vergleichen zu können, wurde zunächst ein divalenter Homoglycocluster mit zwei GlcNAc-Resten synthetisiert. Da sich die Methode der Glycosylierung eines Azobenzol-Derivats aus den vorangegangenen Synthesen bewährt hat, wurde diese Herangehensweise ebenfalls für die GlcNAc-funktionalisierten Glycocluster gewählt. Dazu musste zunächst ein geeigneter *N*-Acetylglucosamin-Donor dargestellt werden, der sich für die anomereneine und selektive Glycosylierung des 4,4'-Dihydroxyazobenzols (**33**) ähnlich gut eignet wie das Trichloracetimidat im Falle des Mannosyldonors **45**.

#### 3.3.1 Synthese eines GlcNAc-Donors

Für die Glycosylierung eines Azobenzollinkers mit einem GlcNAc-Derivat wurden eine Reihe geeigneter Donormoleküle synthetisiert. Es wurden Acetyl-Schutzgruppen zur Maskierung der Zucker-Hydroxygruppen verwendet, da sich diese schonend einführen und orthogonal zum *N*-Acetylrest problemlos entschützen lassen. Die Aminogruppe des Zuckers wurde, aufgrund der positiven Erfahrung in der Synthese trivalenter Glycocluster (vgl. Kap. 3.1.2), mit einer Trifluoracetyl-Schutzgruppe versehen, die eine deutliche Reaktivitätssteigerung bewirkt.

Ausgehend vom vollständig *O*-Acetyl- und *N*-Trifluoracetyl-geschützten GlcNAc-Derivat **28** wurden in einer jeweils einstufigen Synthese zwei weitere Donor-Moleküle synthetisiert (Abb. 44). Das Thiophenylglycosid **66** wurde durch die Umsetzung des GlcNAc-Derivats **28** mit Thiophenol in Dichlormethan und Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure erhalten. Das Reaktionsgemisch ließ sich problemlos aufreinigen und der Thiophenyl-Donor **66** konnte wie erwartet in einer guten Ausbeute von 81 % dargestellt werden.

Alternativ dazu wurde ein 2-Methyl-5-*tert*-butyl-thiophenylglycosid **67** synthetisiert, welches sich durch erhöhte Reaktivität auszeichnet und zudem weniger geruchsintensiv ist. Das GlcNAc-Derivat **28** wurde dazu mit 2-Methyl-5-*tert*butylthiophenol (Mbp) und Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure umgesetzt. Nach 16 h wurde der Umsatz kontrolliert und eine geringe Konversion festgestellt. Daher wurden nochmals 0.5 Äquivalente Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat hinzugefügt und weitere 24 h gerührt. Anschließend konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden und nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde das Produkt **67** mit einer guten Ausbeute von 83 % erhalten.



**Abb. 44:** Syntheseübersicht von verschiedenen GlcNAc-Donoren für die Glycosylierung der Azobenzolderivate.

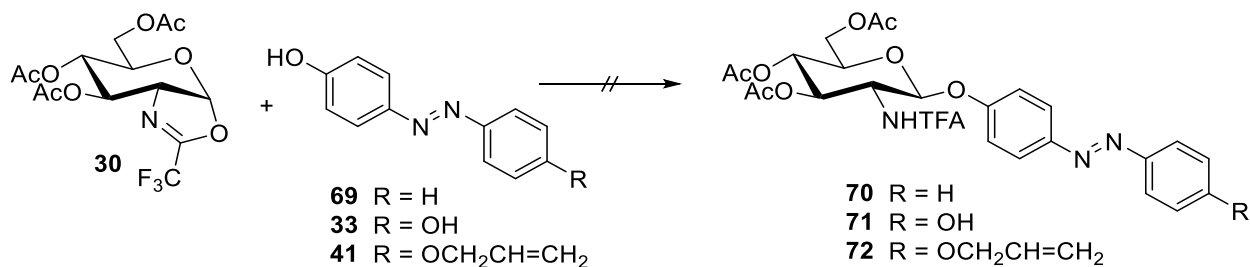
Des Weiteren wurde nach einer Deacetylierung am anomeren Zentrum von **28** ein *N*-Trifluoracetyl-geschütztes Trichloracetimidat **68** synthetisiert. Dazu wurde **29** mit Trichloracetonitril und DBU versetzt, über Nacht gerührt und das Produkt **68** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 61 % erhalten.

Mit dem TFA-Oxazolin **30** standen somit vier vielversprechende GlcNAc-Donoren für die Glycosylierung der Azobenzol-Derivate bereit.

### 3.3.2 Synthese eines mono-GlcNAc-funktionalisierten Azobenzolglycosids

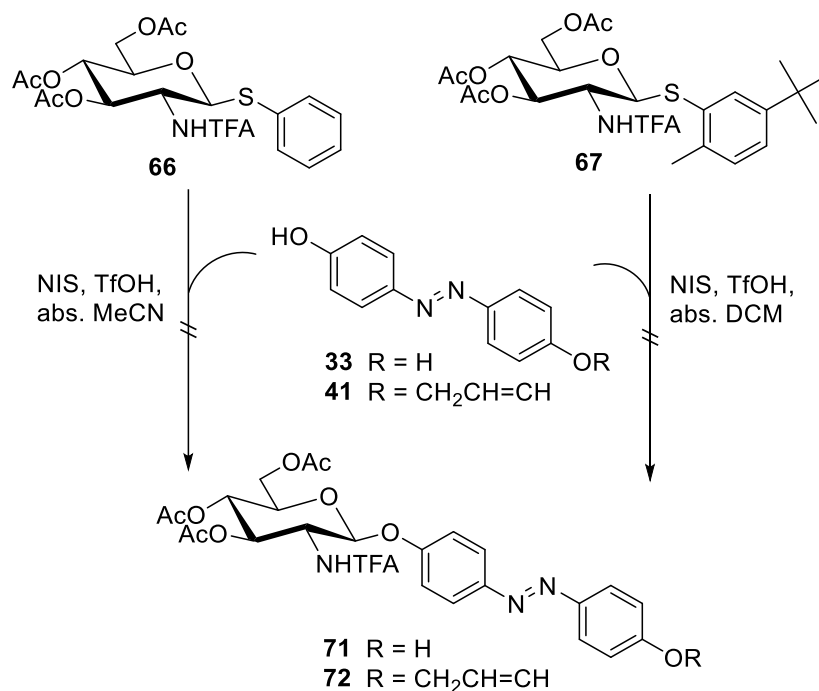
Die Glycosylierung des Azobenzol-Linkers erfolgte zunächst an 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**) mit dem TFA-Oxazolin **30** als Glycosyldonor (Abb. 45), welches bereits für die Synthese des trivalenten Glycoclusters **13** erfolgreich eingesetzt wurde. Allerdings führte die Glycosylierung an **33** mit TMSOTf als Katalysator nicht zum gewünschten Produkt **71**. Daraufhin wurde die Glycosylierung mit dem Oxazolin **30** am 4-Hydroxyazobenzol (**69**) und dem Allyl-geschützten Azobenzol-Derivat **41** durchgeführt, die trotz Variation der Reaktionszeiten, des Lösungsmittels und der eingesetzten Äquivalente des TMSOTf-Katalysators nicht erfolgreich

waren, obwohl Oxazoline leicht zu aktivieren sind. Entweder ist die Reaktivität des Oxazolins zu hoch, so dass eine Reaktion der Donormoleküle untereinander abläuft, bevor die Aktivierung der Azobenzol-Hydroxygruppe erfolgt oder der Donor wird gar nicht erst aktiviert. Gegen letzteres spricht allerdings, dass die dünnschichtchromatographische Analyse keinen Zucker-Edukt-Spot mehr zeigte, so dass von unspezifischen Glycosylierungsreaktionen auszugehen ist.



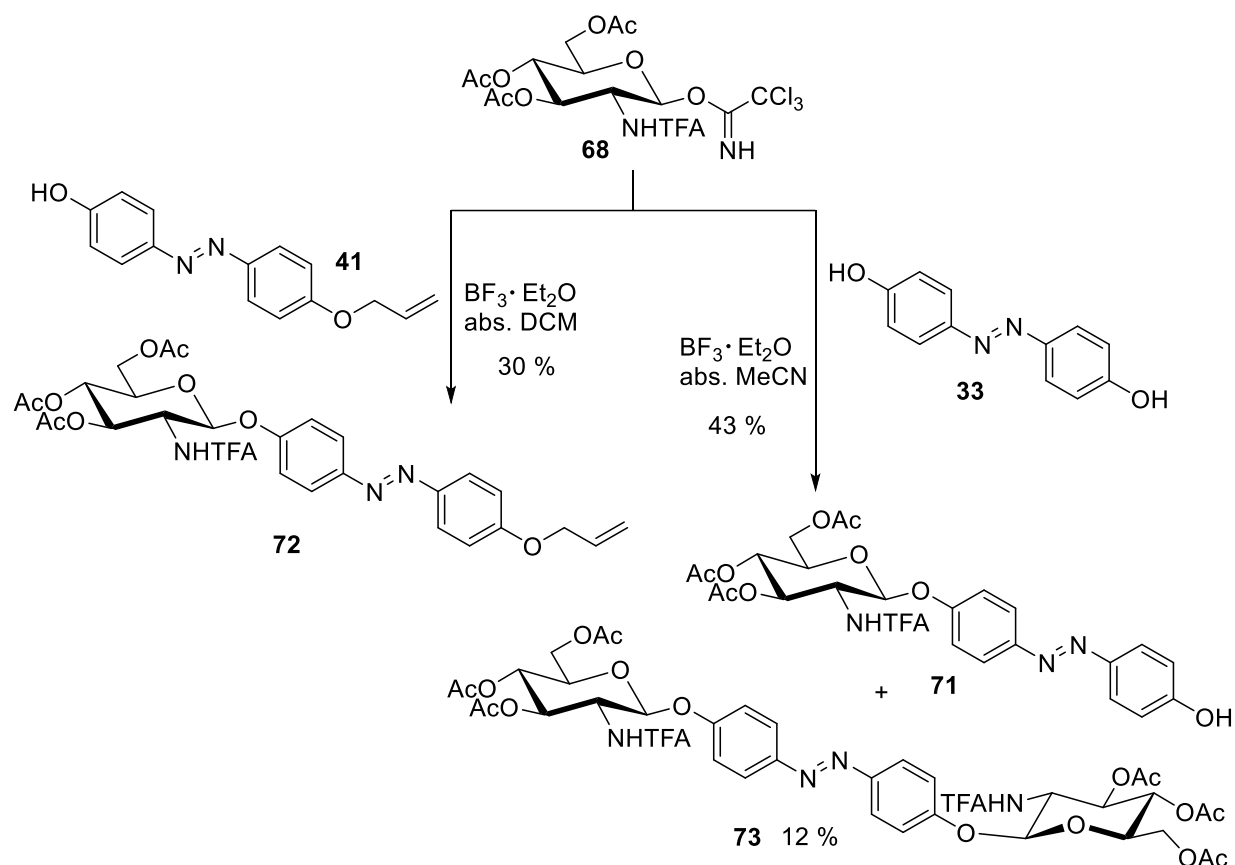
**Abb. 45:** Syntheserversuche zur Darstellung eines einfach glycosylierten Azobenzol-Derivats.

Daraufhin wurden die Thiophenylglycosid-Derivate **66** und **67** als GlcNAc-Donoren eingesetzt (Abb. 46). Die Aktivierung des Donors **66** erfolgte dabei mit *N*-Iodsuccinimid und als Lewis-Säure wurde Trifluormethansulfonsäure mit 0.1 Reaktionsäquivalenten eingesetzt. Bei der NIS-katalysierten Reaktion wird zunächst das Imid am Sauerstoff protoniert, worauf eine Umlagerung zum Imin folgt. Iod wird als Kation freigesetzt und anschließend vom Schwefel des Thiophenyl donors nukleophil angegriffen. Thiophenyliodid spaltet sich ab und das Oxocarbeniumion des Zuckers kann von der Hydroxygruppe des Azobenzol-Derivats nukleophil angegriffen werden, woraufhin sich die glycosidische Bindung ausbildet. Allerdings konnte weder mit dem Dihydroxyazobenzol **33** noch mit der Allyl-geschützten Variante **41** ein Umsatz zum Produkt **71**, beziehungsweise **72** beobachtet werden. Um die gesteigerte Reaktivität des Mbp-Derivats **67** zu nutzen, wurden selbige Reaktionen mit dem Mbp-Derivat **67** durchgeführt. Auch hier konnten die erwarteten Produkte **71** und **72** nicht erhalten werden. Auch die Variation der Reaktionsäquivalente, Temperatur und die Verwendung von Molsieb zur Sicherstellung von absoluten Reaktionsbedingungen führten nicht zu einer erfolgreichen Glycosylierungsreaktion.



**Abb. 46:** Versuch der Synthese eines einfach -GlcNAc-funktionalisierten Azobenzolglycosids mittels Glycosylierung von **33** und **41** mit den GlcNAc-Donoren **66** und **67**.

Schließlich wurde das TFA-geschützte Trichloracetimidat **68** als GlcNAc-Donor eingesetzt (Abb. 47). Hier wurde anstelle des TMSOTf-Katalysators Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure eingesetzt. Es konnte sowohl mit dem Dihydroxyazobenzol **33** als auch dem Allyl-geschützten Azobenzol-Derivat **41** ein Umsatz beobachtet werden. Interessanterweise ist die Ausbeute des OH-freien Produkts **71** deutlich höher als die des Allyl-geschützten Azobenzolglycosids **72**, obwohl die Nebenreaktion zum zweifach GlcNAc-funktionalisierten Produkt **73** möglich ist.



**Abb. 47:** Erfolgreiche Synthese der einfach -GlcNAc-funktionalisierten Azobenzolglycoside **71** und **72** nach Verwendung des GlcNAc-Trichloracetimidats **68**.

Das gewünschte Zielmolekül **71** konnte in einer verhältnismäßig guten Ausbeute von 43 % isoliert werden und lässt sich damit fast so gut wie das mannosylierte Analogon **46** synthetisieren. Durch die favorisierte Synthese des OH-freien Produkts wurde auf die weitere Allyl-Entschützung des geschützten Produkts **72** verzichtet. Das zweifach substituierte Produkt **73** kann wie im Fall des zweifach mannosylierten Produkts ebenfalls für Adhäsionstests in Lösung verwendet werden. Überschüssiges Azobenzol-Edukt **33** konnte aus dem Reaktionsgemisch mittels Säulenchromatographie zurückgewonnen werden. Somit steht ein GlcNAc-funktionalisiertes Azobenzol-Derivat sowohl für die Synthese eines homodivalenten GlcNAc-Clusters, als auch für die Synthese eines heterodivalenten mannosylierten und GlcNAc-funktionalisierten Glycoclusters bereit.



### 3.3.3 Synthese eines homodivalenten GlcNAc-Glycoclusters

Nach der Optimierung der Synthesestrategie zur Herstellung photoschaltbarer homodivalenter Glycocluster am Beispiel des zweifach mannosylierten Azobenzolglycosids **52**, wurde zur Darstellung des entsprechenden homodivalenten GlcNAc-Clusters **74** ebenfalls der Weg über eine Williamson-Ethersynthese als Kernreaktion eingeschlagen. Dazu wurde das Azobenzol-GlcNAc-Derivat **71** eingesetzt und mit Kaliumcarbonat als Base und MDC umgesetzt (Abb. 48). Nach beendeter Reaktion konnte das Produkt **74** mit einer Ausbeute von 68 % isoliert werden, was zwar nicht den sehr guten Ausbeuten des mannosylierten Clusters **52** entspricht (95 % in einer analogen Reaktion), aber dennoch einen sicheren Syntheseweg zum Zielmolekül darstellt. Mit der erfolgreichen Synthese des GlcNAc-derivatisierten, photoschaltbaren Clusters **74** stehen nun schon zwei unterschiedliche Cluster für weitere Umsetzungen und Untersuchungen der photochemischen Eigenschaften bereit.

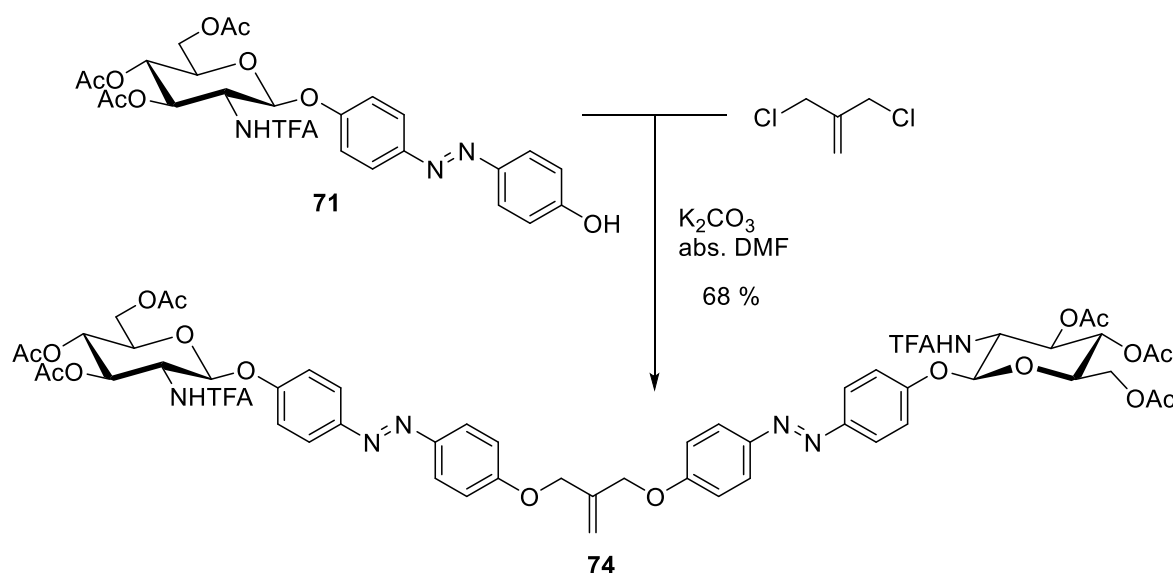


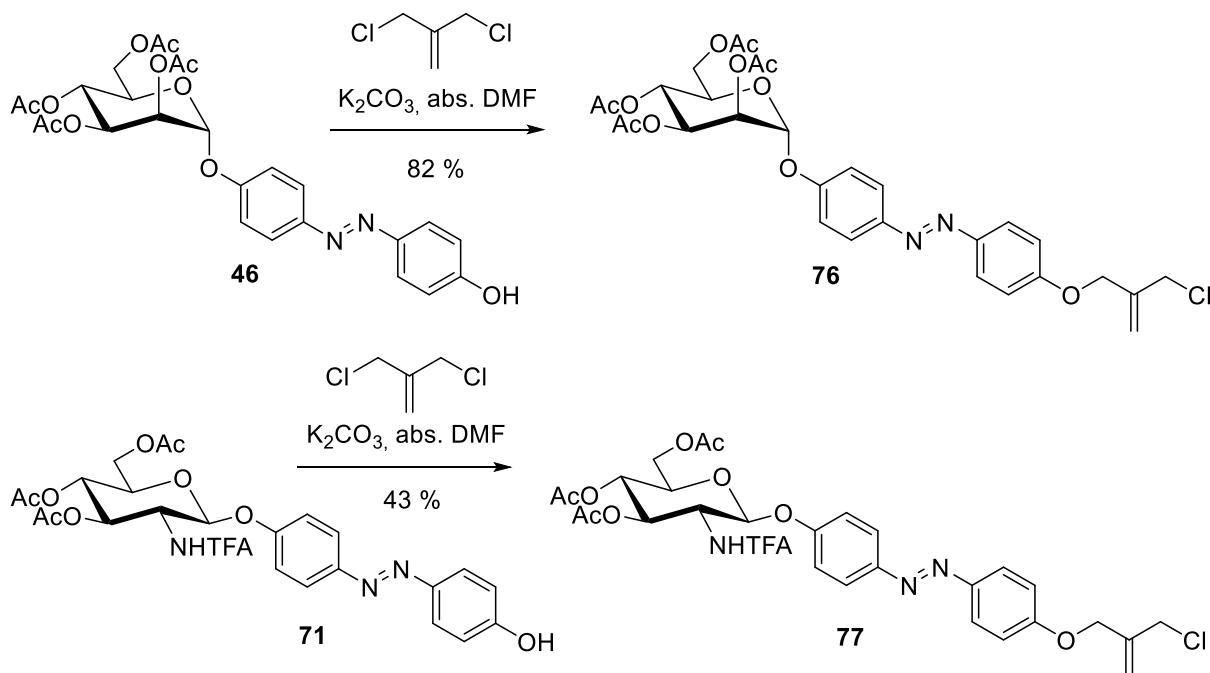
Abb. 48: Erfolgreiche Synthese des divalenten GlcNAc-Homoglycoclusters **74** via Williamson-Ethersynthese.

### 3.4 Synthese eines photoschaltbaren heterodivalenten Azobenzolglycosids

Nachdem die beiden MDC-basierten homodivalenten Azobenzolglycoside **52** und **74** zur Verfügung standen, war auch die Synthese des entsprechenden heterodivalenten Moleküls **75** von Interesse, welches eine photoschaltbare GlcNAc- und eine photoschaltbare Mannosyl-Einheit enthält. Dabei kommen zwei verschiedene Azobenzolglycoside, **76** und **77** zum Einsatz (Abb. 49), wobei das Azobenzolmannosid **76** leichter herzustellen ist als das entsprechende GlcNAc-Derivat **77**.

Um die Einfachsubstitution gegenüber der Zweifachsubstitution zu favorisieren, wurde MDC in 2.5-fachem Überschuss und ein halbes Äquivalent Base eingesetzt. Auf diese Weise konnte die Konkurrenzreaktion zum entsprechenden homodivalenten Glycocluster (**52** beziehungsweise **74**) ohne Variation der Reaktionszeit eingeschränkt werden. Im Fall der Reaktion des Hydroxyazobenzolmannosids **46** wurde so das monosubstituierte MDC-Derivat **76** als Hauptprodukt in einer sehr guten Ausbeute von 82 % erhalten (Abb. 49).

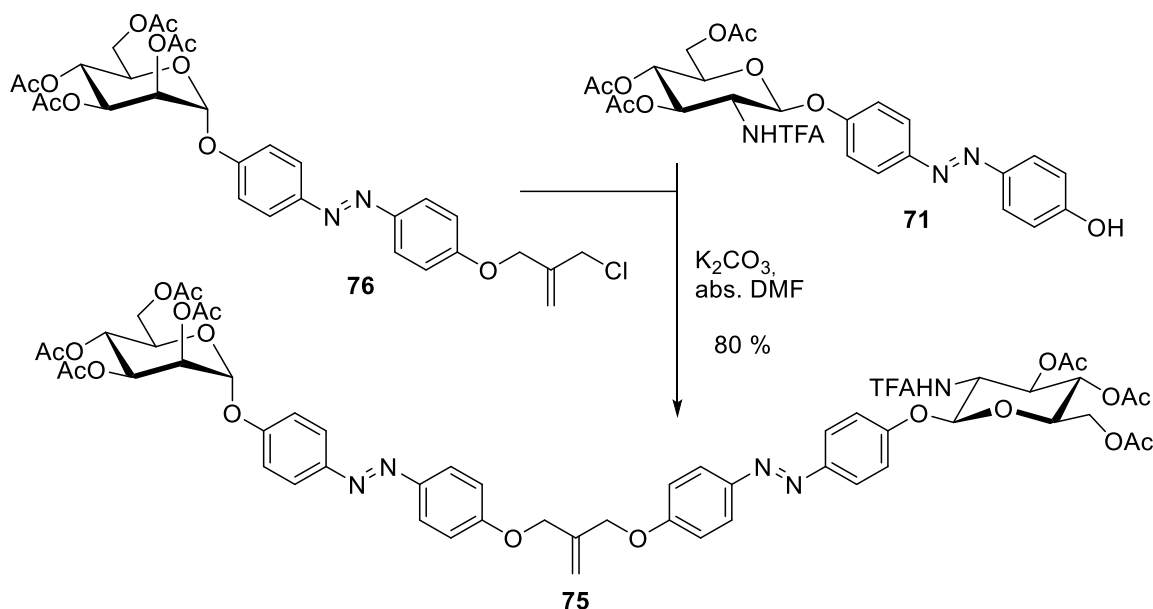
Im Fall der Monosubstitution von MDC mit dem Azobenzol-GlcNAc-Derivat **71** mussten die Reaktionsbedingungen neu angepasst werden. Auch bei Verwendung eines zehnfachen MDC-Überschusses wurde für das Monosubstitutionsprodukt **77** lediglich eine Ausbeute von 43 % erreicht. Diese niedrige Ausbeute erinnert an die Schwierigkeiten bei der Synthese des entsprechenden homodivalenten Glycoclusters **74**, der wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben, ebenfalls schwieriger als das zweifach mannosylierte Produkt **46** darzustellen war. In beiden Fällen, dem GlcNAc-Derivat **77** und **76** gelang die Trennung vom entsprechenden zweifach substituierten Nebenprodukt leicht mittels Säulenchromatographie.



**Abb. 49:** Synthese des einfach mannosylierten MDC-Derivates **76** nach Optimierung der Synthesebedingungen und des einfach GlcNAc-funktionalisierten MDC-Derivates **77**.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde für den ersten Schritt der Reaktionsfolge, die Einfachveretherung von MDC am besten Azobenzolmannosid **46** verwendet, welches auch leichter hergestellt werden kann als das GlcNAc-Analogon **71**. Im zweiten Schritt wurde das einfach substituierte MDC-Derivat **76** dann mit dem GlcNAc-funktionalisierten Hydroxyazobenzol-Derivat **71** mit 1.5 Äquivalenten Base zum divalenten Heterocluster **75**

verethert. Die Isolierung des divalenten Produkts konnte mittels Säulenchromatographie erreicht werden, so dass das Zielmolekül **75** mit einer guten Ausbeute von 80 % erhalten werden konnte (Abb. 50).



**Abb. 50:** Darstellung des divalenten Heteroglycoclusters aus einfach mannosyliertem MDC-Derivat **59** und Azobenzolglycosid **66**.

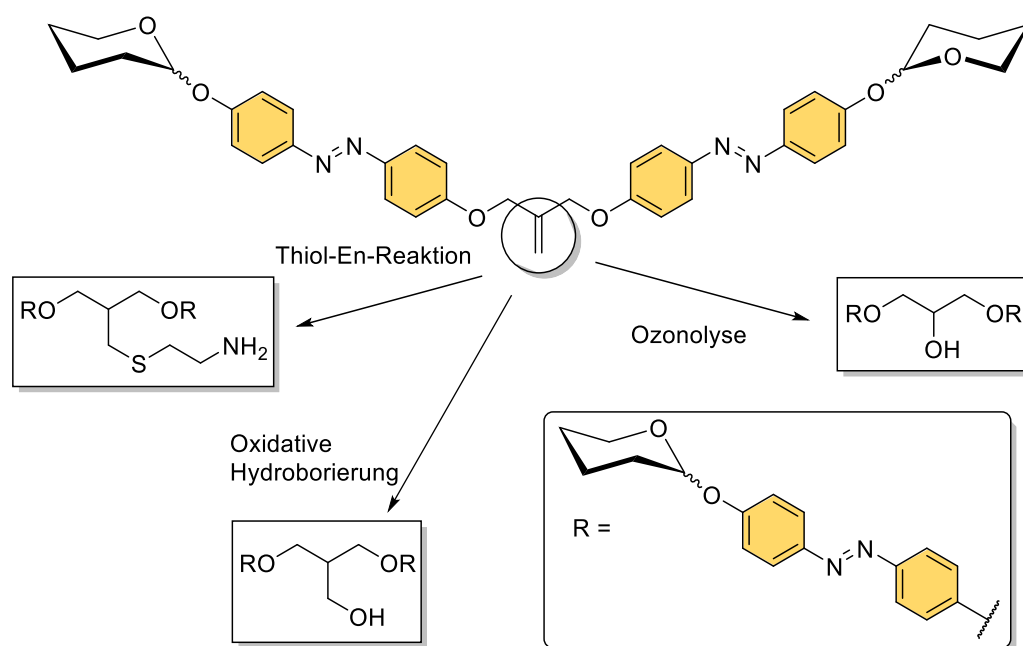
Mit der erfolgreichen Synthese des Heteroclusters **75** stehen nun drei verschiedene divalente Glycocluster für die Funktionalisierung der Doppelbindung am fokalen Punkt und die Untersuchung der photochromen Eigenschaften bereit, welche in den folgenden Kapiteln beschrieben sind.

### 3.5 Funktionalisierung am fokalen Punkt

Die divalenten Cluster mit unterschiedlich glycosylierten Azobenzol-Linkern können für den Aufbau von makromolekularen Systemen wie glyco-SAMs oder als Bausteine für höhervalente Moleküle genutzt werden. Die Doppelbindung am fokalen Punkt der MDC-basierten Glycocluster bietet für die weitere Funktionalisierung ideale Voraussetzungen. Die postsynthetische Funktionalisierung kann nach der Glycoclustersynthese angegangen werden. Dazu wurden in der Arbeitsgruppe Lindhorst bereits früher verschiedene Strategien beschrieben, auf die hier zurückgegriffen werden kann.<sup>[111]</sup>

Die Doppelbindung lässt sich nach verschiedenen Methoden funktionalisieren, die in Abbildung 51 zusammengefasst sind. Eine Möglichkeit bietet die Ozonolyse, also die Spaltung der C=C-Doppelbindung mittels Ozon. Der Mechanismus läuft in drei Teilschritten ab.<sup>[112, 113]</sup>

Dabei addiert zunächst Ozon an die C=C-Doppelbindung in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition und es entsteht ein 1,2,3-Trioxolan. Dieses primäre Ozonid zerfällt anschließend in eine Carbonylverbindung und ein Carbonyloxid, wobei das Carbonyloxid in einem dritten Schritt wiederum eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit der entstandenen Carbonylverbindung eingeht. Das resultierende Ozonid, welches auch als Sekundärozonid bezeichnet wird, lässt sich je nach anschließender Aufarbeitung in verschiedene Zielmoleküle überführen. Beispielsweise liefert die reduktive Aufarbeitung mit Natriumborhydrid primäre und sekundäre Alkohole und nach Zugabe von Wasserstoffperoxid lassen sich oxidativ Carbonsäuren und Ketone darstellen. Für die Reaktion mit den hier dargestellten Glycoclustern **52**, **74** und **75**, welche Azobenzoleinheiten enthalten, scheidet die Ozonolyse als Funktionalisierungsmethode jedoch aus, da die N=N-Doppelbindung des Azobenzols ebenfalls auf diese Weise gespalten werden kann, was eine Zersetzung des Clusters zur Folge hätte. Auch die metallkatalysierte Metathese scheidet aufgrund von unspezifischen Nebenreaktionen an der N=N-Doppelbindung als Funktionalisierungsmethode aus.

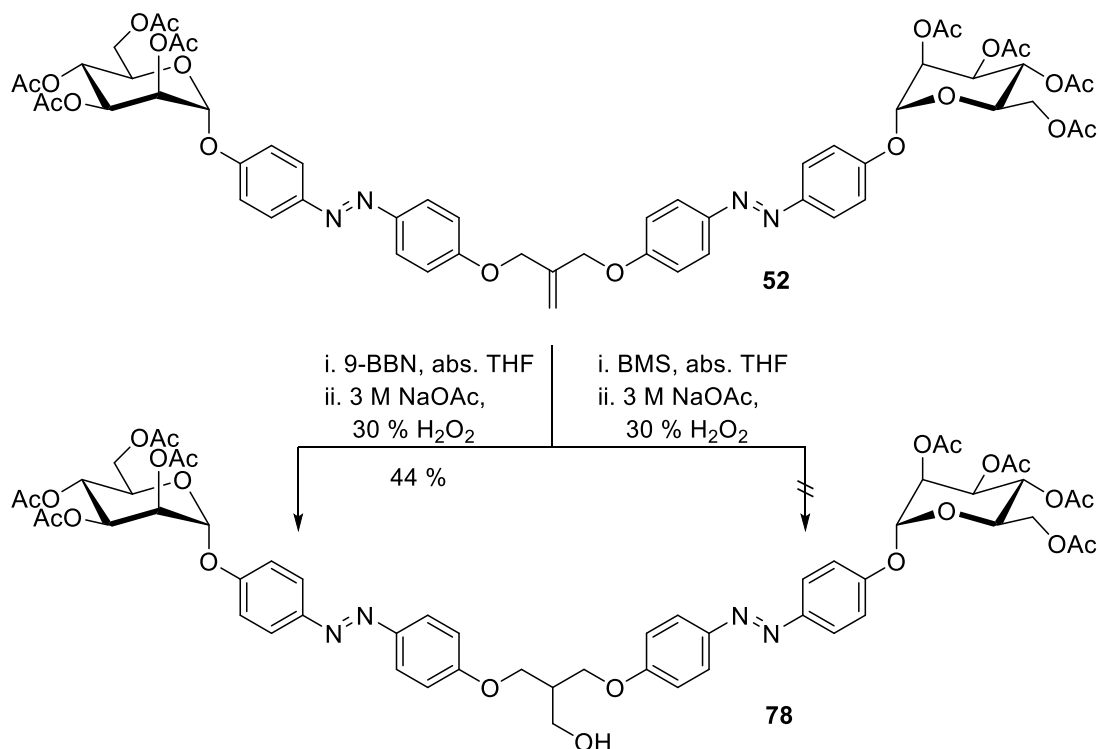


**Abb. 51:** Schematische Darstellung unterschiedlicher Funktionalisierungen der fokalen C=C-Doppelbindung der hergestellten divalenten Glycocluster **52**, **74** und **75**.

Vielversprechende Möglichkeiten bieten hingegen die Hydroborierung und die radikalisch initiierte Thiol-En-Reaktion, welche in den folgenden Abschnitten diskutiert werden sollen.

### 3.5.1 Funktionalisierung via Hydroborierung

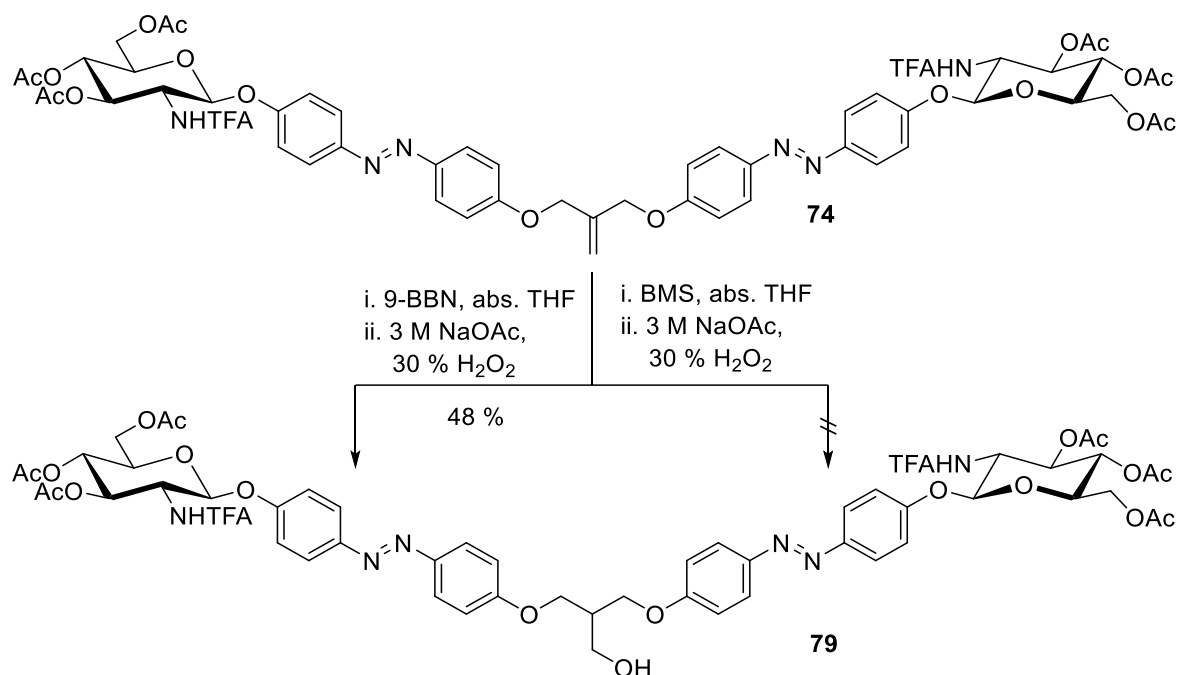
Im Gegensatz zur Ozonolyse bietet die Hydroborierung eine Möglichkeit die Alken-Doppelbindung am fokalen Punkt zu modifizieren ohne dabei die N=N-Doppelbindung anzugreifen. In einer regioselektiven Reaktion kann anschließend durch oxidative Aufarbeitung das *anti*-Markownikow Produkt als primärer Alkohol erhalten werden. Der Mechanismus verläuft über eine *syn*-Addition des eingesetzten Borans an die olefinische Doppelbindung, wobei das Boratom fast ausschließlich an die sterisch weniger gehinderte Stelle der C=C-Bindung gebunden wird. Da das Monoboran aufgrund des Elektronensextetts sehr reaktiv ist, kann das Diboran als einfachstes Reagenz für die Hydroborierung eingesetzt werden. Jedoch stehen auch andere Organoborverbindungen, in denen das Boratom komplexiert ist, wie  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  oder 9-BBN zur Verfügung. Zur Steigerung der Selektivität werden vorzugsweise Borane verwendet, die selbst einen großen sterischen Anspruch haben und damit kaum an die sterisch unzugänglichere Position der Doppelbindung addieren. Hierzu bietet sich 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) als Hydroborierungsreagenz an, welches auch zur Modifizierung der Doppelbindung am fokalen Punkt der divalenten Homoglycocluster **52** und **74** eingesetzt wurde (Abb. 52 und 53). Dazu wurde der divalent mannosylierte Homocluster **52** mit einer 9-BBN-Lösung in abs. Tetrahydrofuran versetzt und 4 h bei 60 °C gerührt. Nach anschließender oxidativer Aufarbeitung bei 0 °C konnte das Produkt **78** säulenchromatographisch isoliert werden. Hierbei wird meist Natriumhydroxid in Kombination mit 30%iger Wasserstoffperoxidlösung verwendet. Da in diesem Fall die Kohlenhydrat-Einheiten mit basenlabilen Acetylschutzgruppen bestückt sind, wurde 3 M Natriumacetatlösung als weniger basisches Pufferreagenz eingesetzt.<sup>[114]</sup> Allerdings zeigte sich schon bei der Überwachung der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie kein vollständiger Umsatz, so dass der primäre Alkohol **78** nach erfolgter Oxidation nur in einer Ausbeute von 44 % erhalten werden konnte. Die Variation von Reaktionsdauer sowohl während der Hydroborierung als auch während der oxidativen Aufarbeitung führte zu keiner Steigerung der Ausbeute. Dies könnte auf den erheblichen sterischen Anspruch der glycosylierten Azobenzol-Liganden am Kernmolekül zurückzuführen sein. Da auch das Boran in diesem Fall einen gesteigerten sterischen Anspruch besitzt, wird eine erfolgreiche und quantitative Addition des Borans an die Doppelbindung erheblich erschwert. Außerdem wurden die eingesetzten Äquivalente des Borans reduziert, um die Bildung einer Base durch Hydrolyse von überschüssigem 9-BBN zu vermeiden. Jedoch führte auch dies nicht zu einer effektiveren Hydroborierung der Doppelbindung.



**Abb. 52:** Hydroborierungsreaktion an der fokalen Doppelbindung des homodivalenten Azobenzolmannosids **52** zum Hydroborierungsprodukt **78**.

Aus diesem Grund wurde in einem weiteren Ansatz der weniger sterisch anspruchsvolle Borandimethylsulfid-Komplex (BMS) verwendet, wodurch der Zugang zum fokalen Punkt erleichtert werden sollte. Da die Azobenzol-Liganden für eine sterische Abschirmung sorgen, sollte auch die Regioselektivität der Addition des Borans nicht beeinträchtigt werden. Allerdings konnte in diesem Fall kein Umsatz bei der Reaktion beobachtet werden.

Die Hydroborierung der Doppelbindung am fokalen Punkt des GlcNAc-funktionalisierten divalenten Clusters **74** wurde sowohl mit 9-BBN als auch BMS durchgeführt. Auch hier konnte nach der Reaktion mit 9-BBN das Produkt **79** nur eine Ausbeute von 48 % erzielt werden, was in Anbetracht der großen sterischen Abschirmung des Kernmoleküls ein zufriedenstellendes Ergebnis darstellt (Abb. 53).

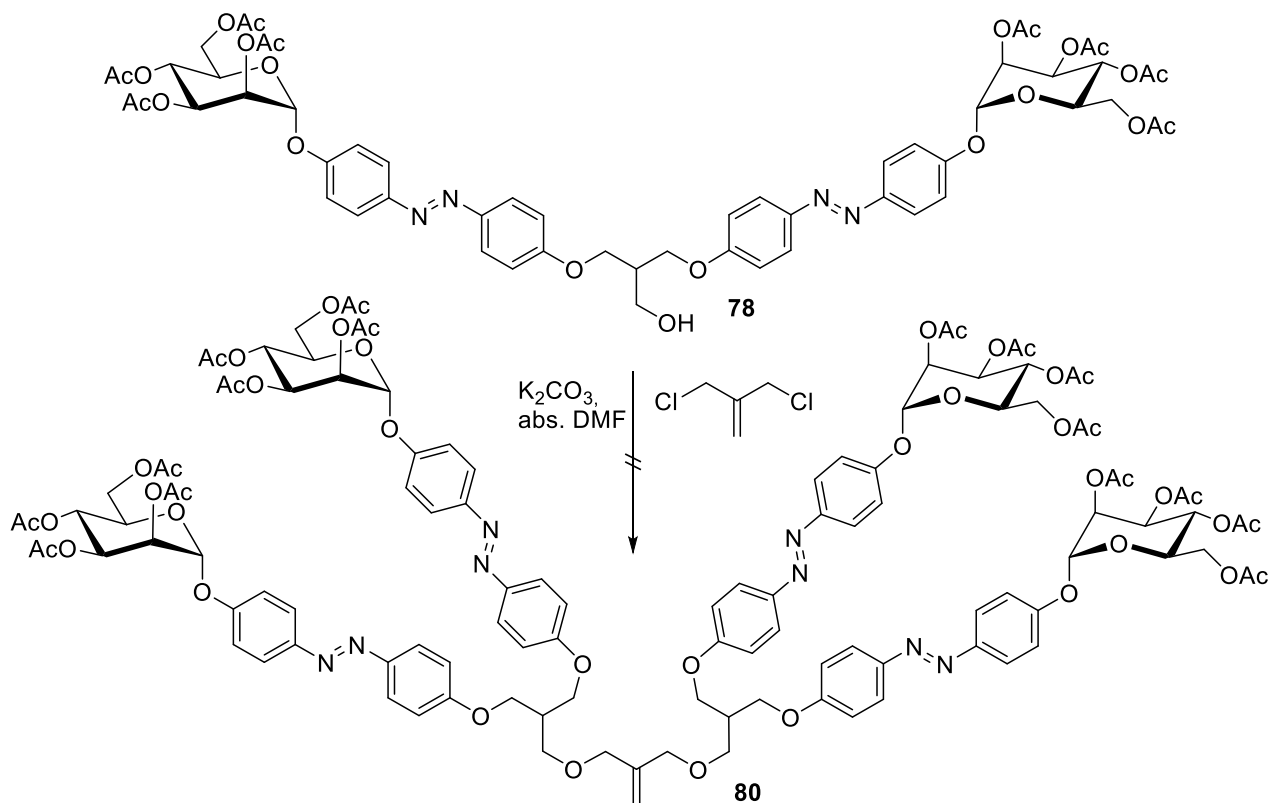


**Abb. 53:** Hydroborierungsreaktion an der fokalen Doppelbindung des homodivalenten GlcNAc-Cluster **74** zum Hydroborierungsprodukt **79**.

Aufgrund der mäßigen Ausbeuten der Hydroborierungsreaktionen wurde auf eine Funktionalisierung des divalenten Heteroglycoclusters **75** verzichtet. Da die hier dargestellten Hydroborierungsprodukte für eine weitere Reaktion zum tetravalenten Dendron dienen sollten, kann eine heterogene Zusammensetzung der Kohlenhydratliganden auch durch Kombination jeweils eines Äquivalents der beiden Homoglycocluster **78** und **79** mit einem weiteren MDC-Molekül erfolgen.

### 3.5.2 Versuch der Herstellung eines tetravalenten Glycoazobenzol-Clusters

Die divalenten Cluster **78** und **79**, welche nach der Hydroborierung eine freie Hydroxygruppe am fokalen Punkt anbieten, lassen sich durch Folgereaktionen als Bausteine für die Synthese eines tetravalenten Dendrons der nächsten Generation verwenden. Dazu wird erneut MDC als Verzweigungseinheit eingesetzt, um eine Veretherung mit den primären Hydroxygruppen der divalenten Cluster zu ermöglichen. Hierbei lassen sich theoretisch auch tetravalente Heterocluster darstellen, wenn jeweils ein mannosylierter und ein GlcNAc-funktionalisierter Homocluster für die Williamson-Ethersynthese verwendet werden. In diesem Fall wurde zunächst nur der mannosylierte Homocluster **78** verwendet, um Ressourcen zu schonen (Abb. 54).



**Abb. 54:** Syntheseversuch zur Darstellung eines tetravalenten Homoclusters **80** mit MDC-Kernmolekül und zwei Liganden bestehend aus je einem homodivalenten Azobenzolmannosid **78**.

Für die Synthese tetravalenter Glycocluster wurden zwei Äquivalente des divalenten Clusters **78** mit primärer OH-Gruppe am fokalen Punkt nach den Bedingungen einer Veretherung nach Williamson mit MDC zur Reaktion gebracht. Die Base wurde analog zu den Liganden in zwei Äquivalenten eingesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 60 °C gerührt. Allerdings konnte auch nach wesentlich längeren Reaktionszeiten kein Produkt nachgewiesen werden. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die primären OH-Funktionen durch eine Isomerisierung der Azobenzoleinheiten sterisch so sehr abgeschirmt sind, dass eine Reaktion nicht zustande kommt. Des Weiteren waren die Reaktionsansätze aufgrund der geringen Ausbeuten des Hydroborierungsproduktes mit 50 µmol (entspricht ca. 5 µL) des Methallyldichlorid-Kerns sehr klein gewählt, so dass eine genaue Dosierung der Reaktionspartner schwierig, sowie die Überwachung des Reaktionsfortschrittes mittels Dünnschichtchromatographie nicht immer eindeutig. Da die Veretherung nach Williamson in den vorangegangenen Synthesen jedoch stets problemlos funktionierte, kann davon ausgegangen werden, dass hier noch Optimierungspotential besteht, beispielsweise durch eine Vergrößerung des Ansatzes bei verschiedenen Konzentrationen. Außerdem ist die Verwendung des



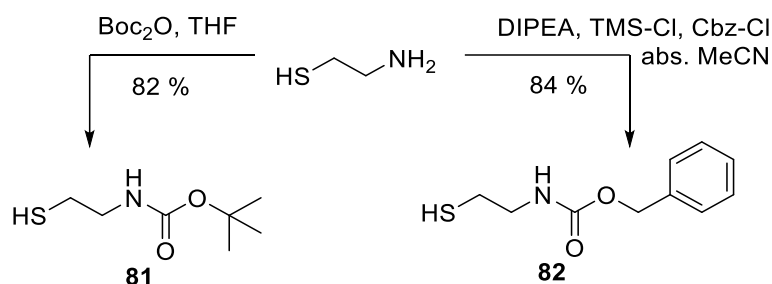
basenstabilen Isopropyliden-geschützten Azobenzolmannosids **51** denkbar, so dass eine stärkere Base wie Natriumhydrid eingesetzt werden kann. Wird die Reaktion dann noch in DMSO durchgeführt, wird dieses durch Natriumhydrid deprotoniert und es entsteht ein Dimsyl-Anion.<sup>[115]</sup> Dieses Schwefel-Ylid ist im Lösungsmittel löslich und kann durch eine homogene Verteilung in der Reaktionsmischung die Reaktivität deutlich steigern, wie bereits von Boysen *et al.* gezeigt wurde.<sup>[70]</sup>

### 3.5.3 Funktionalisierung via Thiol-En-Click-Reaktion

Eine weitere Methode, die vielseitig für die Funktionalisierung von Oberflächen unterschiedlichster Art eingesetzt wird, ist die Click-Reaktion zwischen einem Thiol und einem Alken, also die Thiol-En-Reaktion. Mit Hilfe dieses Reaktionstyps lassen sich Thiole entweder radikalisch oder mittels Photoinitiation mit Alkenen umsetzen.<sup>[116]</sup> Die Reaktion läuft regioselektiv, ohne Nebenprodukte und mit meist sehr guten Ausbeuten ab, was besonders bei hochmolekularen Systemen einen großen Vorteil darstellt. Häufig kann sogar auf eine aufwendige chromatographische Reinigung verzichtet werden. Für die Funktionalisierung der divalenten Cluster mit einer größeren Bandbreite an funktionellen Gruppen wurde ebenfalls auf diesen Reaktionstyp zurückgegriffen. Um die Cluster für die Darstellung von Glyco-Arrays zu nutzen, müssen diese mit einem Linker zwischen Oberfläche und Kohlenhydratligand versehen werden.

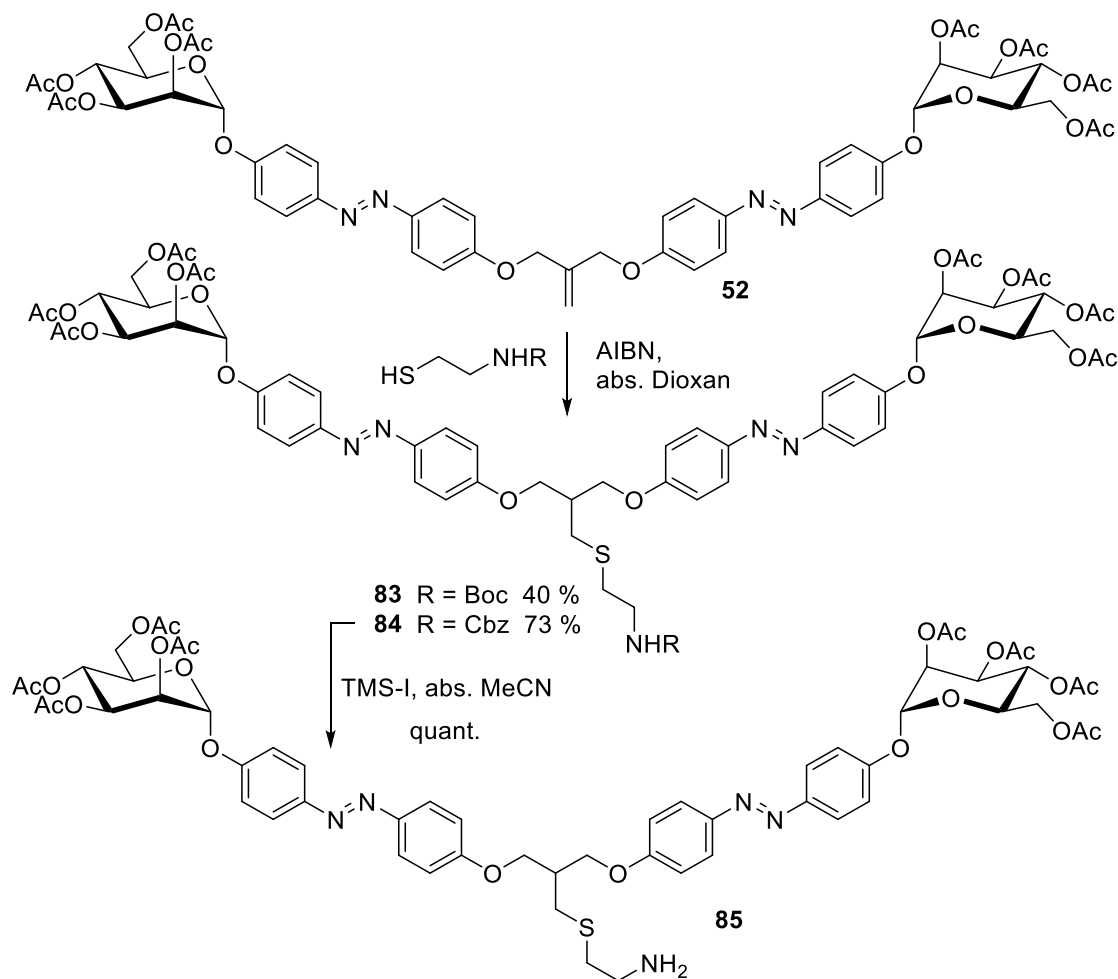
Als funktionelle Gruppe am fokalen Punkt wurde hier die Aminogruppe gewählt, da sie sowohl über eine Peptidkupplungsreaktion mit Carboxylgruppen als auch mit NCS-funktionalisierten Linkern via Thio-Harnstoff-Kupplung verknüpft werden können. Eines der einfachsten Moleküle, welches sowohl ein Thiol als auch eine Amino-Funktion enthält, ist Cysteamin **77**, welches für die folgenden Synthesen verwendet wurde. Um die nukleophile Aminogruppe gegen unspezifische Nebenreaktionen zu schützen, wurde sie diese zuvor Boc-geschützt. Außerdem wurde alternativ eine Cbz-Schutzgruppe eingeführt, um die effektivere Variante einer Entschützung testen zu können (Abb. 55). Die Boc-Schützung wurde mit Boc-Anhydrid in Tetrahydrofuran durchgeführt und das geschützte Produkt **81** konnte mit einer guten Ausbeute von 82 % isoliert werden.<sup>[117]</sup> Die Einführung einer Cbz-Schutzgruppe erfolge ebenfalls problemlos. Dabei erwies sich die Darstellung des Produkts **82** ausgehend vom Cysteamin-Hydrochlorid über die Freisetzung des Amins mittels DIPEA und anschließender Zugabe von Trimethylsilylchlorid am effektivsten (Abb. 50). Im Anschluss erfolgte durch

Zugabe von Benzyloxycarbonyl-Chlorid die Substitution der TMS-Gruppe und das Cbz-geschützte Produkt **82** konnte mit einer Ausbeute von 84 % erhalten werden.



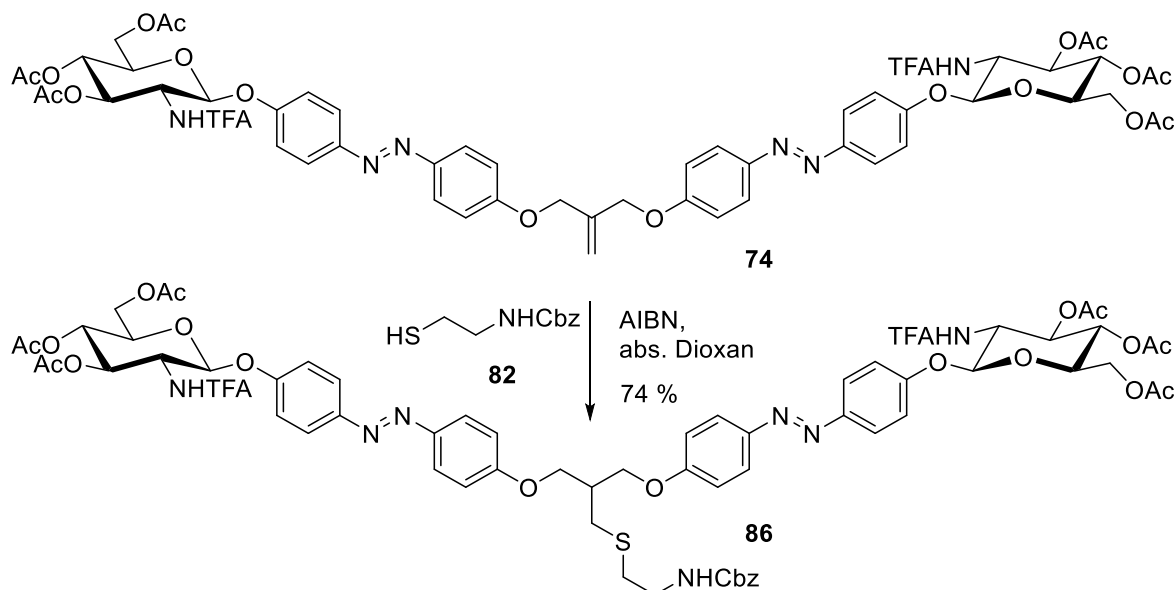
**Abb. 55:** Synthese der *N*-Boc- und *N*-Cbz-geschützten Cysteamin-Linker **81** und **82**.

Anschließend wurde die Thiol-En-Reaktion mit dem divalenten Cluster **52** durchgeführt (Abb. 56). Dabei wurde sowohl die photoinitierte, als auch die radikalisch vermittelte Reaktion getestet. Durch die Aktivierung mittels UV-Licht konnte das Zielmolekül nicht erfolgreich synthetisiert werden. Auch durch die Zugabe des Hilfsmoleküls 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon<sup>[118]</sup> konnte kein erfolgreicher Umsatz beobachtet werden. Anschließend wurde die radikalische Reaktion durchgeführt, bei der AIBN als Radikalstarter eingesetzt wurde. Die Reaktion wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, jedoch konnte das Zielmolekül nur in absolutem Dioxan erfolgreich synthetisiert werden, unabhängig davon ob das Cysteamin Boc- oder Cbz-geschützt eingesetzt wurde. Die säulenchromatographische Aufreinigung gestaltete sich im Fall der Boc-geschützten Variante sehr schwierig, da die Retentionsfaktoren des Edukts und des Produkts sehr ähnlich sind. Jedoch konnte das Zielmolekül **83** in der Boc-geschützten Variante mit einer Ausbeute von 40 % isoliert werden. Die Isolierung des Cbz-geschützten Produkts **84** gelang aufgrund der besseren Trennbarkeit mittels Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 73 %. Im Anschluss folgte die jeweilige Entschützung der Aminogruppe. Die Boc-Entschützung wurde mittels Zugabe von Trifluoressigsäure in Dichlormethan durchgeführt. Jedoch konnte kein entschütztes Produkt erhalten werden. Die Entschützung der Cbz-Gruppe wurde zunächst mittels der Standard-Entschützungsmethode durch eine Palladium-katalysierte Hydrierung mittels Wasserstoff durchgeführt. Allerdings wurde dabei auch die N=N-Doppelbindung des Azobenzol-Linkers zersetzt, was an der Entfärbung des Reaktionsgemisches deutlich zu erkennen war. Daraufhin wurde die Entschützung mit Trimethylsilyl-Iodid durchgeführt und das entschützte Produkt **85** konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Abb. 56).



**Abb. 56:** Thiol-En-Reaktion mit dem divalent mannosylierten Homoglycocluster **52** mit jeweils *N*-Boc- und *N*-Cbz-geschütztem Cysteamin. Die Cbz-Entschützung konnte mittels TMS-I erfolgreich durchgeführt werden.

Aufgrund der Erfahrungen mit dem divalent mannosylierten Cluster **84** wurde die Thiol-En-Reaktion am doppelt GlcNAc-funktionalisierten Cluster **74** nur noch mit dem Cbz-geschützten Cysteamin-Derivat **82** durchgeführt. Hierzu wurde ebenfalls AIBN als Radikalstarter eingesetzt und die Reaktion in abs. Dioxan durchgeführt. Das Produkt **86** konnte nach säulen-chromatographischer Reinigung in einer guten Ausbeute von 74 % isoliert werden und steht für die Entschützung der Aminogruppe bereit (Abb. 57).



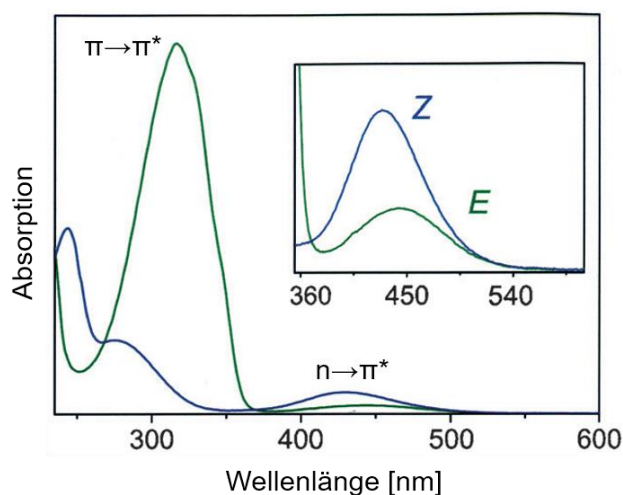
**Abb. 57:** Synthese der radikalisch initiierten Thiol-En-Reaktion des GlcNAc-funktionalisierten Homocyclusters **74** mit *N*-Cbz-geschütztem Cysteamin **82**.

### 3.6 Photochrome Eigenschaften der synthetischen Azobenzolglycocluster

Azobenzole gehören zu den photochromen Verbindungen, welche nach IUPAC als Moleküle definiert sind, bei denen eine lichtinduzierte reversible Änderung der Farbe auftritt. Wie schon in Kapitel 2.3 beschrieben, kommen sie in zwei isomeren Formen vor, dem thermodynamisch stabileren *E*-Isomer und dem *Z*-Isomer, welche durch die Bestrahlung mit Licht einer geeigneten Wellenlänge reversibel in den jeweils anderen Zustand überführt werden können („Schalten“). Bei der photochemischen *E*→*Z*-Isomerisierung findet ausschließlich eine Umlagerung der elektronischen Struktur statt, so dass keine  $\sigma$ -Bindungen gebrochen werden müssen. Die *Z*→*E*-Rückisomerisierung kann auch thermisch bewirkt werden oder tritt auch spontan in der Dunkelheit auf.

Der externe Stimulus durch welchen die *E*-/*Z*-Isomerisierung initiiert wird, kann durch drei verschiedene Umgebungsenergien induziert werden, nämlich durch elektrische Energie, chemische Energie oder durch Licht. Dabei hat insbesondere die photochemische Anregung den Vorteil schnell und ohne großen Aufwand einen effektiven Schaltvorgang auszulösen. Dabei kann nicht nur die Energie für den Schaltvorgang induziert, sondern dieser auch gleichzeitig gemessen und damit überwacht werden. Licht stellt außerdem eine sehr saubere Methode dar, da es zu keiner Kontamination des Materials kommt und keine Rückstände von Aktivierungsreagenzien oder Nebenprodukten entfernt werden müssen.

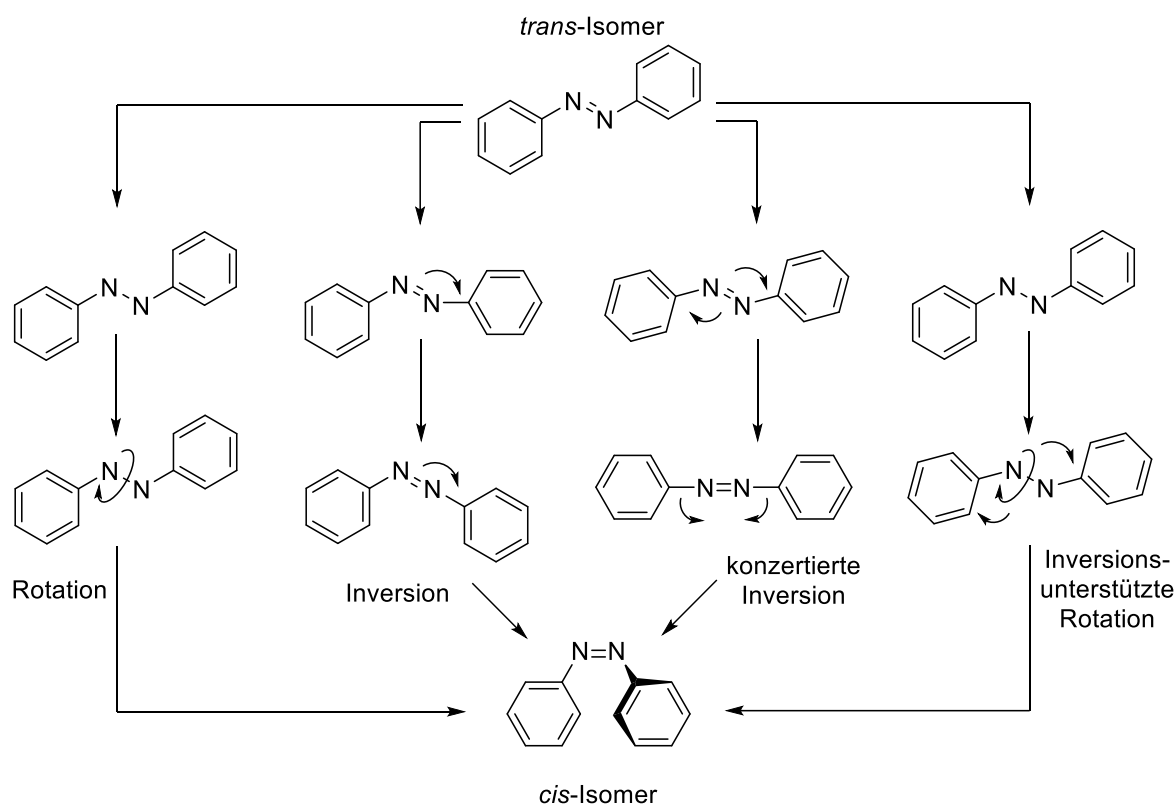
Bei der Untersuchung von beiden Isomeren des Azobenzols mittels UV/Vis-Spektroskopie können zwei unterschiedliche Absorptionsspektren beobachtet werden (Abb. 58). Im Absorptionsspektrum des *E*-Isomers lassen sich deutlich zwei Absorptionsbanden voneinander separieren, eine starke Bande bei 320 nm, welche dem Symmetrie-erlaubten  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang zugeordnet werden kann und eine weniger starke Bande bei 440 nm, welche zum Symmetrie-verbotenen  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang gehört. Beim *Z*-Isomer können zwei Absorptionsbanden von  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen bei 250 nm und 280 nm beobachtet werden, die jedoch weniger stark absorbieren als beim *E*-Isomer. Außerdem fällt eine stärkere Bande des Symmetrie-verbotenen  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs bei 440 nm auf.<sup>[119]</sup> Die beiden isomeren Formen unterscheiden sich jedoch nicht nur in ihren Absorptionsspektren, sondern außerdem in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften wie Redoxpotential, Fluoreszenzintensität, Säure/Base-Stärke, Dielektrizitätskonstante, Dipolmoment und molekularer Form. Daraus erwächst ein großes Potential für ihren Einsatz in unterschiedlichsten Anwendungen. Wurden Azobenzole früher eher für analytische Zwecke genutzt, so finden sie heute vielfältig Anwendung, wie beispielsweise in Signal-Transmissions-Geräten.<sup>[120]</sup> Dabei werden je nach Anwendung nicht nur Azobenzole als photochrome Schalter eingesetzt, sondern auch andere organische photochrome Verbindungen wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben wurde.



**Abb. 58:** UV/Vis-Spektren von Azobenzol im *trans*-Zustand (*E*, grüne Kurve) mit einer starken Absorptionsbande des  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergangs bei einer Wellenlänge von ca. 320 nm und einem schwachen  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang im Bereich von 440 nm sowie im *cis*-Zustand (*Z*, blaue Kurve) mit Absorptionsbanden bei 440 nm, 280 nm und 250 nm.<sup>[105, 121]</sup>

Der genaue Mechanismus der *E*→*Z*-Isomerisierung ist bis dato nicht vollständig aufgeklärt, jedoch werden in der Literatur vier unterschiedliche Möglichkeiten diskutiert (Abb. 59). Demnach kommt es bei der Rotation zunächst zum Bindungsbruch der  $\pi$ -Bindung zwischen der

N=N-Doppelbindung, wodurch eine freie Rotation um die N-N-Bindung und damit die Änderung des C-N-N-C-Diederwinkels ermöglicht wird. Bei der Inversion wird der Winkel zwischen der Stickstoff-Doppelbindung auf  $180^\circ$  vergrößert, wobei der Diederwinkel unverändert bleibt. Der Mechanismus der konzertierten Inversion folgt der Vergrößerung beider N=N-C-Winkel auf jeweils  $180^\circ$ , wobei ein linearer Übergangszustand durchlaufen wird. Bei der Inversions-unterstützten Rotation ändern sich sowohl die beiden N=N-C-Winkel, als auch der Diederwinkel zwischen den C-N=N-C-Ebenen gleichzeitig. Dieser wird als der wahrscheinlichste Mechanismus angenommen.<sup>[119, 122]</sup> Die vier möglichen Mechanismen sind in Abbildung 59 zusammengefasst.



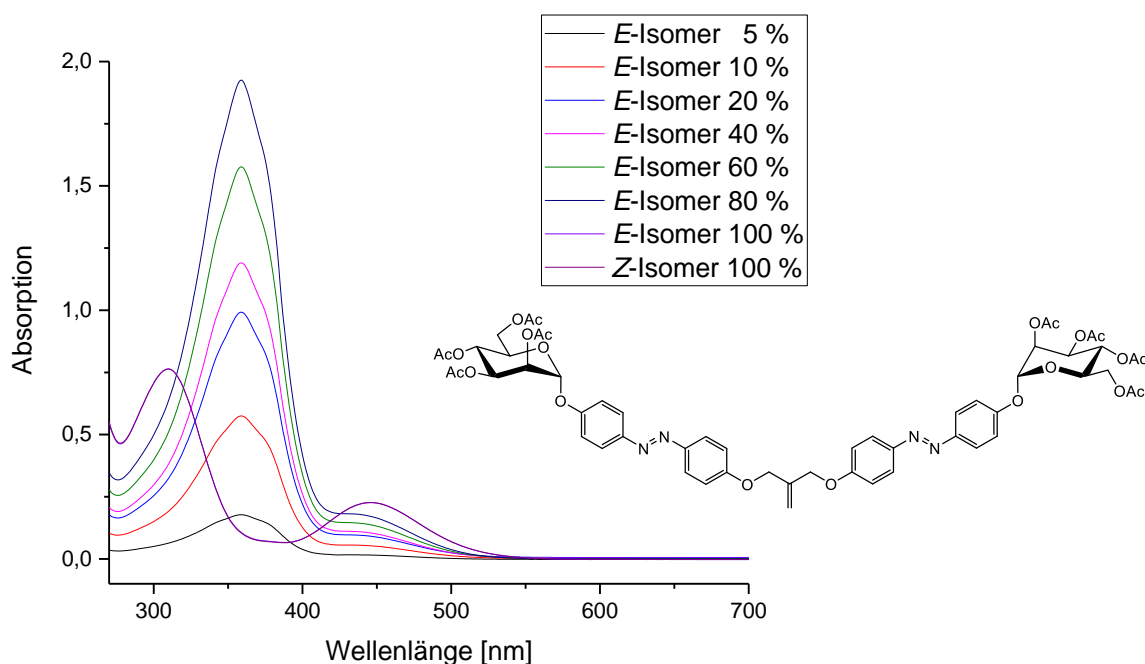
**Abb. 59:** Schematische Darstellung von vier möglichen Mechanismen der *E*→*Z*-Photoisomerisierung von Azobenzol. Zwei extreme Varianten sind die Rotation um den Diederwinkel des CNNC-Zentrums und die Inversion um den NNC-Winkel.<sup>[123]</sup> Wahrscheinlich handelt es sich um eine Kombination aus beiden Mechanismen bzw. um einen konzertierten Inversions-Isomerisierungs-Mechanismus.<sup>[122]</sup>

Der Mechanismus der Isomerisierung kann jedoch auch von einer Reihe äußerer Faktoren abhängen, wie beispielsweise der Natur eines organischen Lösungsmittels.<sup>[124]</sup>

Die Erforschung photoresponsiver Moleküle und derer photochromen Eigenschaften ist ein wichtiger Bestandteil für die anwendungsbezogene Entwicklung und Synthese photoschaltbarer Glycomimetika („sweet switches“). Für die Charakterisierung der photochromen Eigenschaften eignet sich besonders die UV/Vis-Spektroskopie. Mit deren Hilfe lassen sich die Absorptionsbanden bestimmen, mit deren korrespondierenden Wellenlängen der Schaltvorgang beim *E*-, beziehungsweise *Z*-Isomer ausgelöst werden kann (Wellenlängenmaxima vom *E*- bzw. *Z*-Isomer). Außerdem können die Exktinktionskoeffizienten und die Halbwertszeiten daraus abgeleitet werden. Mittels NMR-Spektroskopie lassen sich neben der genauen Zuordnung einzelner Signale zur genauen Struktur des Moleküls auch die Bestimmung des *E*- zu *Z*-Verhältnisses im photostationären Gleichgewicht (PSS), die Halbwertszeit des thermodynamisch instabileren *Z*-Isomers und die Stabilität der Verbindung über einen längeren Zeitraum ermitteln. In dieser Arbeit erfolgte die Charakterisierung der photochromen Eigenschaften der homodivalenten Man- und GlcNAc-Glycocluster **52** und **74** ebenso wie für den heterodivalenten Man-GlcNAc-Glycocluster **75**. Dazu wurden die jeweiligen Moleküle mittels UV/Vis-Spektroskopie und NMR-Spektroskopie untersucht.

### 3.6.1 UV/Vis-Spektren und *E*-/*Z*-Isomerisierung

Für die Charakterisierung mittels UV/Vis-Spektroskopie wurde eine Maßlösung mit einer Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  von Verbindung **52** in DMSO hergestellt. Diese wurde anschließend zu Konzentrationen von 5  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$ , 40  $\mu\text{M}$ , 60  $\mu\text{M}$  und 80  $\mu\text{M}$  verdünnt und die Verdünnungsreihe anschließend mit dem UV/Vis-Spektrometer vermessen. Anschließend wurde eine Probe mit der Konzentration von 100  $\mu\text{M}$  in der Dunkelheit für 10 min mit Licht einer Wellenlänge von 440 nm bestrahlt und erneut ein Spektrum aufgenommen. Anschließend wurden die Wellenlängen gegen die Extinktion aufgetragen (Abb. 60). Aus der Auftragung kann man sehr deutlich die voneinander abgetrennten  $\pi \rightarrow \pi^*$ - und  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge beobachten, was auf ein sehr gutes Schaltverhalten hindeutet. Beim *E*-Isomer liegt das Absorptionsmaximum bei  $\lambda_{\text{max}} = 359 \text{ nm}$  und beim *Z*-Isomer bei einer Wellenlänge von  $\lambda_{\text{max}} = 446 \text{ nm}$ .



**Abb. 60:** UV/Vis-Absorptionsspektrum des homodivalenten Azobenzolmannosids **52**.

Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten wurden außerdem die Extinktionswerte beim jeweiligen  $\lambda_{\max}$  gegen deren Konzentration aufgetragen. Der Extinktionskoeffizient  $\varepsilon$  gibt an, wie gut eine Verbindung Licht einer bestimmten Wellenlänge absorbiert. Diese Eigenschaft ist für effektives Schalten ausschlaggebend. Nach dem Lambert-Beerschen-Gesetz kann die Extinktion wie folgt berechnet werden:

$$E_{\lambda} = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

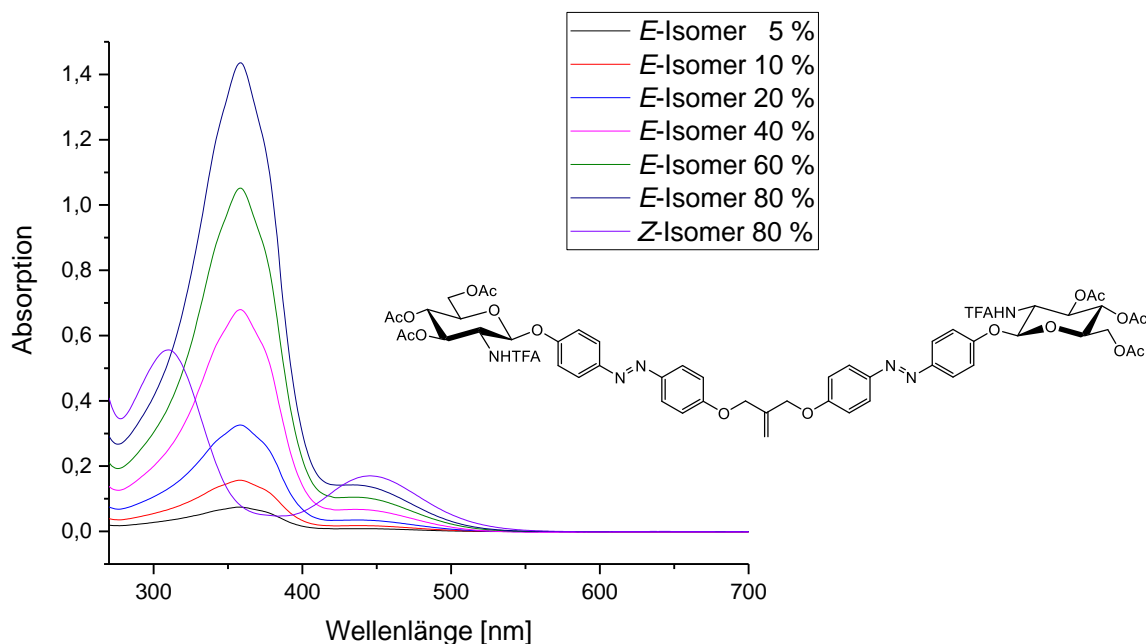
$$\varepsilon = \frac{E_{\lambda}}{c \cdot l}$$

Wobei  $E_{\lambda}$  die Extinktion beziehungsweise Absorption angibt,  $\varepsilon$  den Extinktionskoeffizienten,  $c$  die Konzentration der Probe und  $l$  die Länge der Küvette. Trägt man also die Extinktion gegen die Konzentration auf und legt eine Ausgleichsgerade durch die Messpunkte, so ergibt sich aus deren Steigung der Extinktionskoeffizient. Für Verbindung **52** beträgt der Extinktionskoeffizient  $\varepsilon = 20828 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

Ebenso wurde für den GlcNAc-funktionalisierten Cluster **74** und den divalenten Heterocluster **75** verfahren. Bei beiden liegen die Absorptionsmaxima der  $\pi \rightarrow \pi^*$ - und  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge deutlich getrennt voneinander vor, so dass eine spezifische Anregung durch die Bestrahlung mit der jeweiligen Wellenlänge möglich ist. Für den GlcNAc-funktionalisierten Homocluster **74** liegt das Absorptionsmaximum für das *E*-Isomer bei  $\lambda_{\max} = 358 \text{ nm}$  und für das *Z*-Isomer

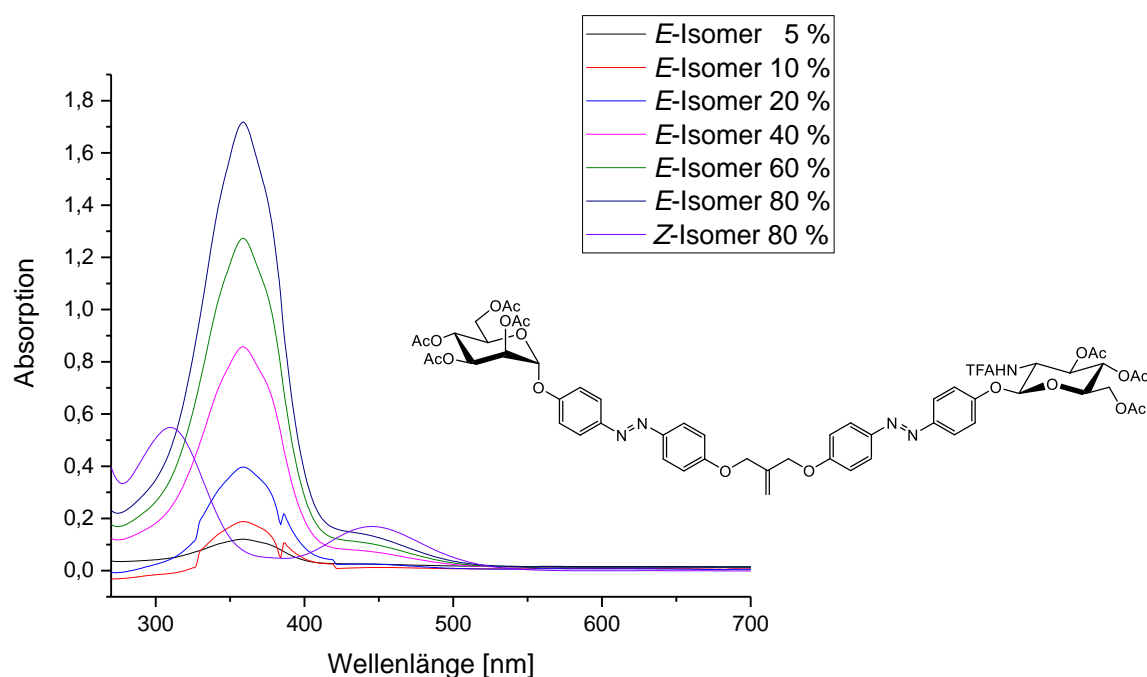


bei einer Wellenlänge von  $\lambda_{\max} = 445$  nm (Abb. 61). Für den Extinktionskoeffizienten wurde ein Wert von  $\varepsilon = 18133 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  erhalten.



**Abb. 61:** UV/Vis-Absorptionsspektrum des homodivalenten Azobenbezol-GlcNAc-Glycosids **74**.

Für den divalenten Heterocluster **75** weichen die Werte kaum ab. Die Absorptionsmaxima können ebenso gut separiert werden und sind nahezu identisch mit den Werten der beiden homovalenten Verbindungen. Hier liegt das Absorptionsmaximum für das *E*-Isomer bei  $\lambda_{\max} = 359$  nm und für das *Z*-Isomer bei einer Wellenlänge von  $\lambda_{\max} = 445$  nm (Abb. 62) bei einem Extinktionskoeffizienten von  $\varepsilon = 21576 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Der Extinktionskoeffizient weist auf eine leicht verbesserte Schalteffizienz gegenüber Cluster **52** und eine signifikantere Erhöhung gegenüber dem GlcNAc-funktionalisierten Cluster **74** hin. Die unterschiedlichen Kohlenhydratligenanden scheinen jedoch keinen Einfluss auf eine Verschiebung der Absorptionsmaxima zu haben, was auch sinnvoll erscheint, da diese nicht in der Lage sind das konjugierte  $\pi$ -Elektronensystem der aromatischen Azobenzolringe auf den Zuckerring auszudehnen. Die wichtigen Werte zu den photochromen Eigenschaften der drei entscheidenden Zielverbindungen dieser Arbeit **52**, **74** und **75** sind zur besseren Übersicht in Tabelle 1 zusammengefasst.



**Abb. 62:** UV/Vis-Absorptionsspektrum des heterodivalenten Glycoclusters **75**.

**Tab. 1:** Zusammenfassung der Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten mittels UV-Messung.

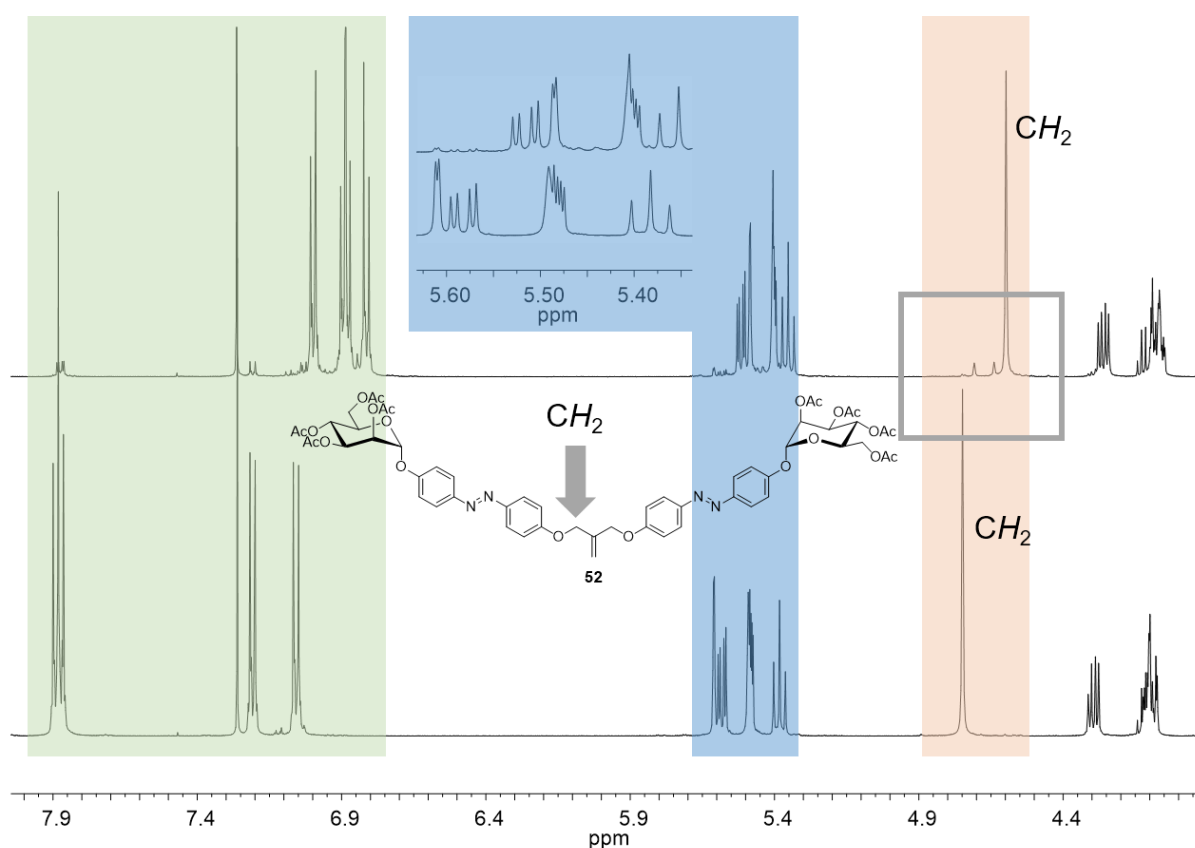
Molekül	$\lambda_{\text{max}} (E)$ [nm]	$\lambda_{\text{max}} (Z)$ [nm]	$\epsilon$ [Lmol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ]
Cluster <b>52</b> ( $\alpha$ Man/ $\alpha$ Man)	359	446	20828
Cluster <b>74</b> ( $\alpha$ Man/ $\beta$ GlcNAc)	358	445	18133
Cluster <b>75</b> ( $\beta$ GlcNAc/ $\beta$ GlcNAc)	359	445	21576

### 3.6.2 NMR-Spektren und *E*-/*Z*-Isomerisierung

Weiterhin wurden zur Bestimmung des photostationären Gleichgewichts <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sowohl für das *E*- als auch für das *Z*-Isomer der divalenten Glycocluster aufgenommen. Das photostationäre Gleichgewicht bezeichnet den Gleichgewichtszustand der bei einer reversiblen photochemischen Reaktion, beispielsweise durch Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge, erreicht wird. In diesem Zustand ist die Geschwindigkeit der Bildung und des Verschwindens der jeweils kurzlebigen molekularen Einheiten gleich. Für die Messung wurde

die NMR-Probe jeweils für 16 h in der Dunkelheit bei 40 °C gelagert, um sicherzustellen, dass ausschließlich das *E*-Isomer in der Probe vorliegt. Anschließend erfolgte die Messung des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums. Dieselbe Probe wurde nach der Messung für 15 min mit Licht einer Wellenlänge von 365 nm bestrahlt und die Probe erneut gemessen. Eine längere Bestrahlungsdauer führte zu keiner Veränderung des Gleichgewichts zwischen *E*- und *Z*-Isomer. Für die Bestimmung des photostationären Gleichgewichts wurde das H-1 Signal des *E*- und *Z*-Isomers integriert und in Relation gesetzt. Für die Bestimmung kann jedes beliebige Protonen-Signal verwendet werden, jedoch kann das H-1 Signal am besten separiert werden.

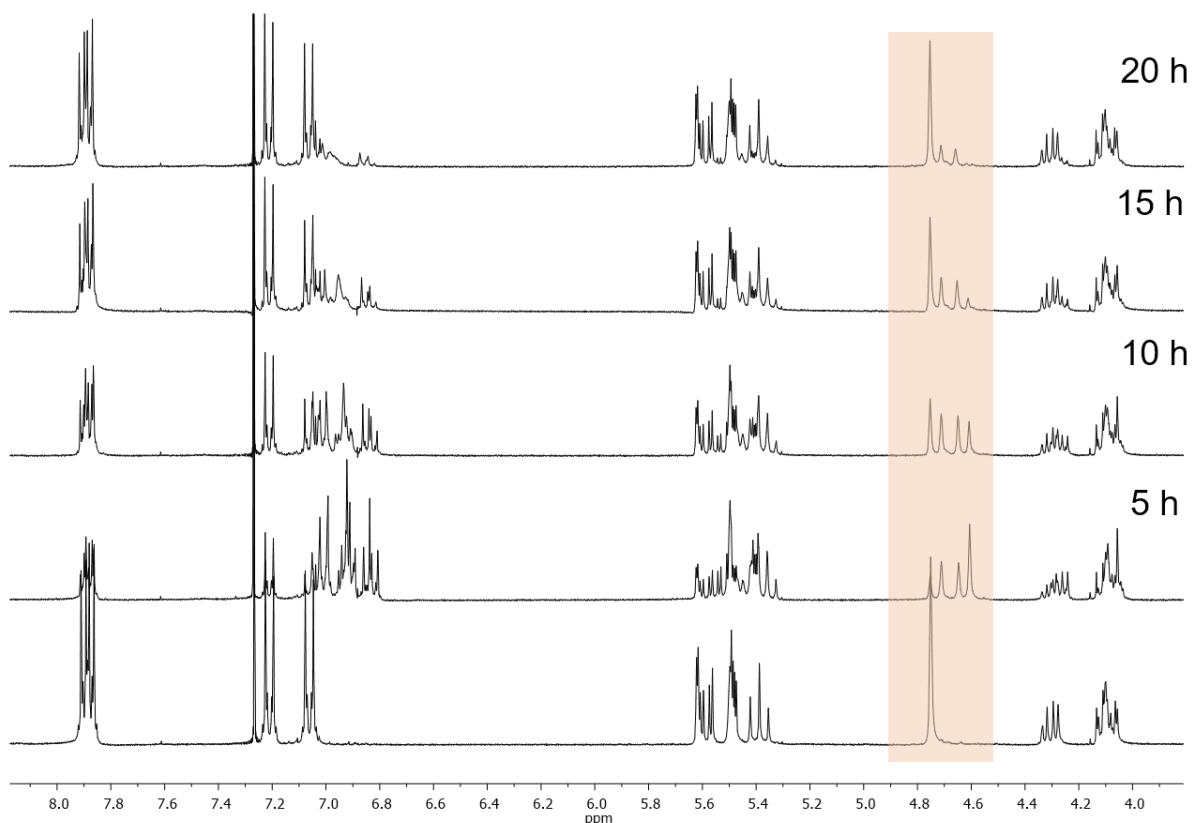
Im Fall des zweifach mannosylierten Glycoclusters **52** befindet sich das Signal des Protons am anomeren Zentrum (H-1) im *E*-Isomer bei 5.61 ppm und im *Z*-Isomer bei 5.49 ppm. Die beiden Isomere können gut voneinander unterschieden werden (Abb. 57). Nach Bestimmung der Integrale ergibt sich daraus ein Verhältnis von *E/Z*-Isomer im photostationären Gleichgewicht (PSS) von 6 : 94. Dieses PSS zeigt zwar keine vollständige Isomerisierung in den *Z*-Zustand an, aber einen hohen Wert für die *E*→*Z*-Isomerisierung.



**Abb. 63:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von *E*- (unten) und *Z*-Isomer (oben) von Verbindung **52**.

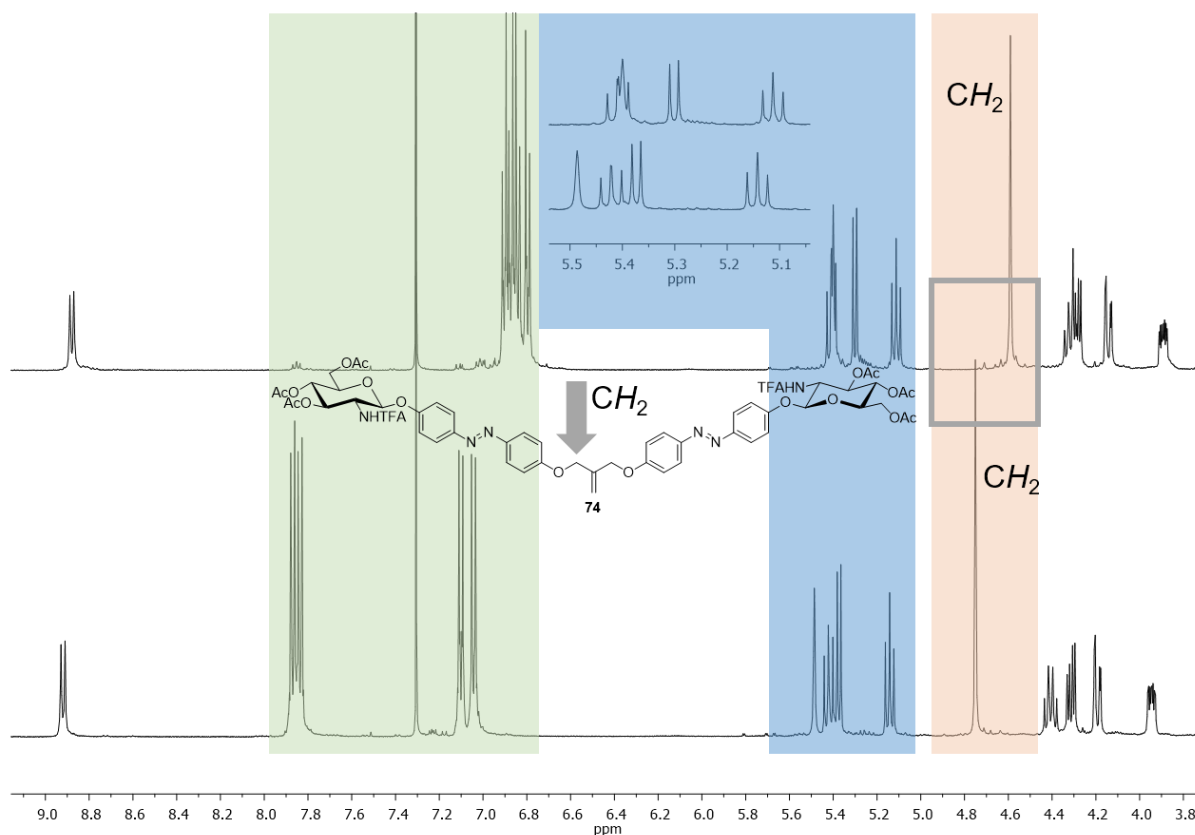
Beim Vergleich der beiden Spektren fällt auf, dass die CH<sub>2</sub>-Protonen im *Z*-Zustand zwei weitere Signale bei 4.71 und 4.64 ppm aufweisen (Abb. 63, Kasten), was auf mindestens eine Verbindung mit unsymmetrisch isomerisierten Liganden hinweist.

Des Weiteren wurde die thermische Rückisomerisierung NMR-spektroskopisch verfolgt. Dazu wurde die Probe des Clusters **52** erneut für 16 h in der Dunkelheit bei 40 °C gelagert und ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gemessen. Anschließend wurde die Probe 30 min mit Licht einer Wellenlänge von 365 nm bestrahlt um eine möglichst vollständige *Z*-Isomerisierung zu erhalten. Im Anschluss wurde von der Probe in der Dunkelheit alle 10 min ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gemessen um die spontane *Z* → *E*-Isomerisierung zu verfolgen. In Abbildung 64 sind die Spektren nach 5, 10, 15 und 20 h Messzeit dargestellt, wobei deutlich eine Aufspaltung der Signale der CH<sub>2</sub>-Protonen am Kernmolekül zu erkennen ist. Diese weisen auf einen unsymmetrisch substituierten Kern hin, der durch die unvollständige Schaltung zwischen *Z*- und *E*-Isomer zustande kommt. Aus den NMR-Daten wurde außerdem die Halbwertszeit der thermischen Relaxation berechnet, welche für Cluster **52** einen Wert von  $\tau_{1/2} = 5$  h ergibt.



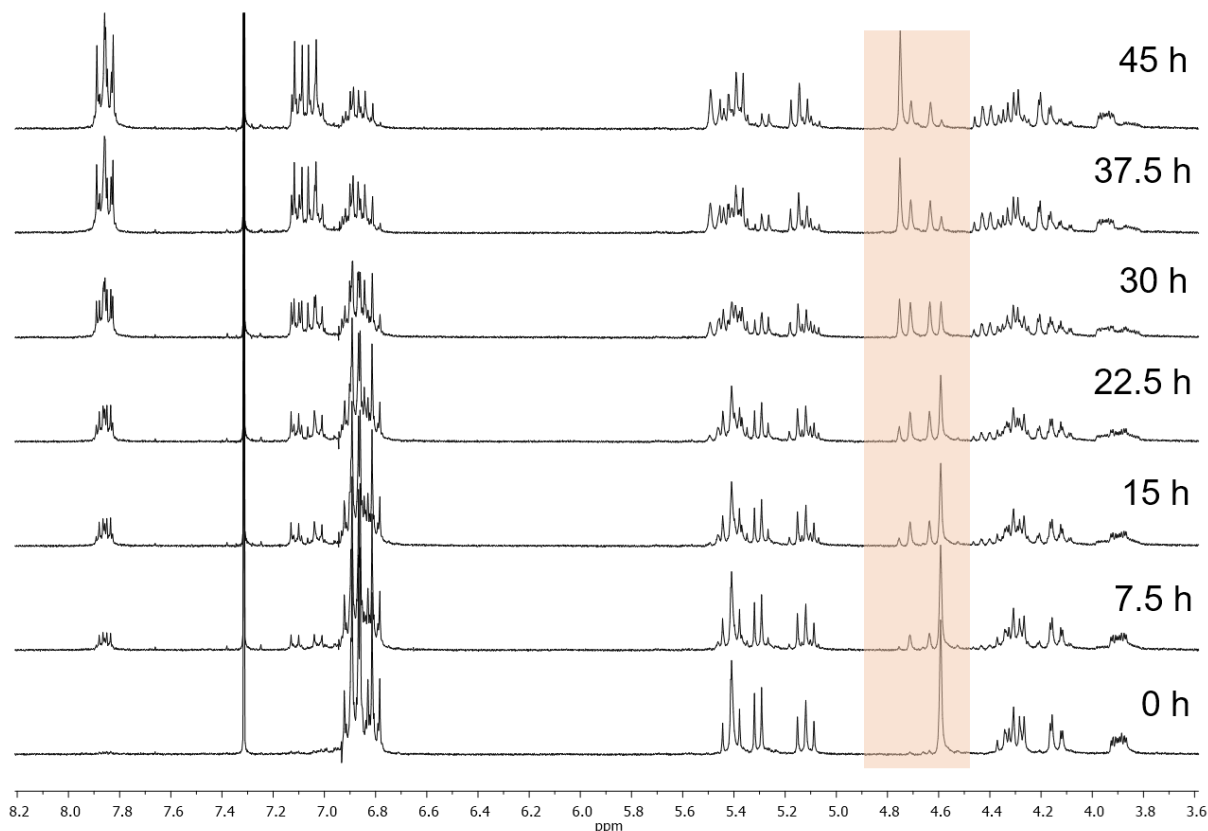
**Abb. 64:** Thermische Relaxation von Cluster **52**. Der zeitliche Abstand der gemessenen Spektren beträgt je 300 min. Das unterste Spektrum zeigt das *E*-Isomer.

Für den GlcNAc-Cluster **74** wurden ebenso das photostationäre Gleichgewicht und die Halbwertszeit bestimmt. Auch hier kann das H-1-Proton eindeutig zugeordnet werden. Es liegt beim *E*-Isomer bei 5.37 ppm und findet sich nach der Belichtung mit 365 nm leicht hochfeldverschoben bei 5.30 ppm im *Z*-Isomer wieder. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt eine fast vollständige *Z*-Isomerisierung nach der Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 365 nm, was einem Verhältnis im PSS von 1 : 99 entspricht (Abb. 65).



**Abb. 65:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Cluster **74** im *E*- (unten) und *Z*-Zustand (oben).

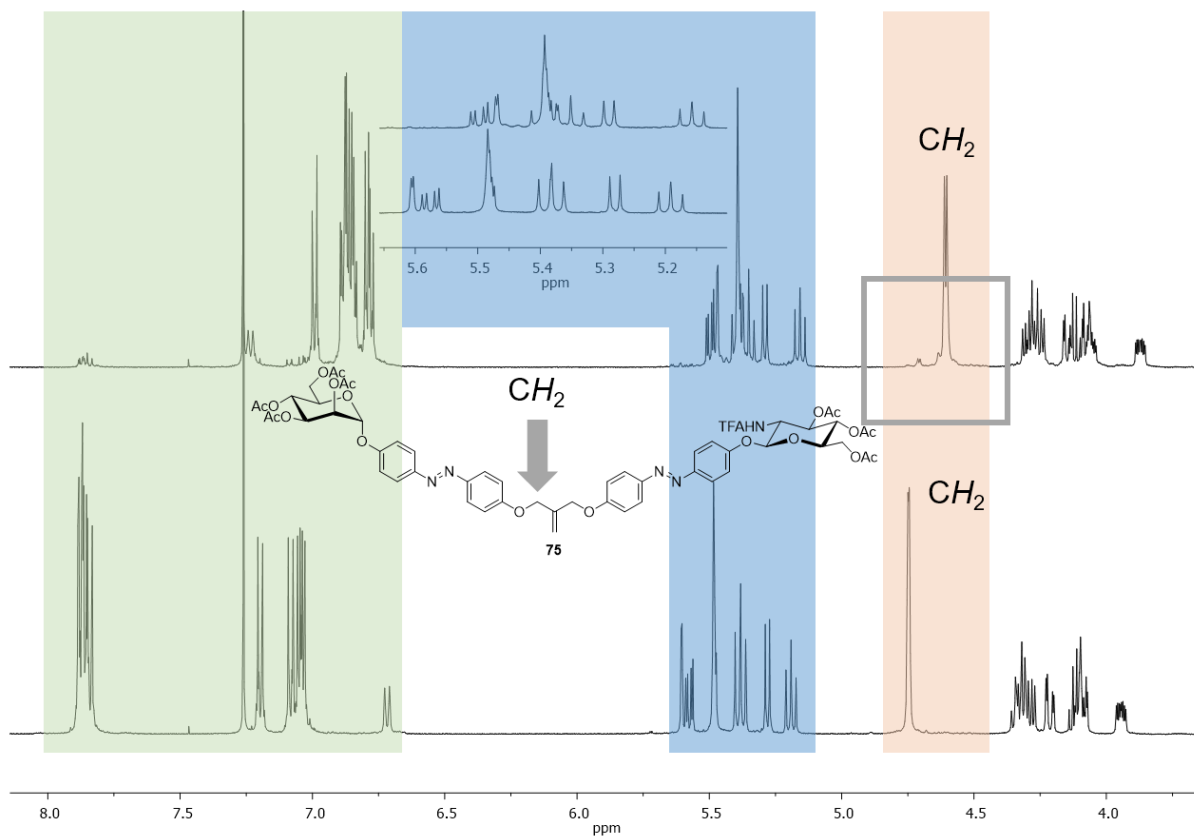
Bei der Bestimmung der Halbwertszeit fällt allerdings ein deutlicher Unterschied zum homodivalenten Clustermannosid **52** auf. Die thermische *Z*→*E*-Rückisomerisierung verläuft wesentlich langsamer und die Halbwertszeit konnte mit einem Wert von  $\tau_{1/2} = 52$  h bestimmt werden (Abb. 66). Deutlich zu erkennen sind auch hier vier unterschiedliche Signale der CH<sub>2</sub>-Protonen (Abb. 66, roter Kasten), die erneut eine Verbindung mit unsymmetrisch isomerisierten Liganden anzeigt.



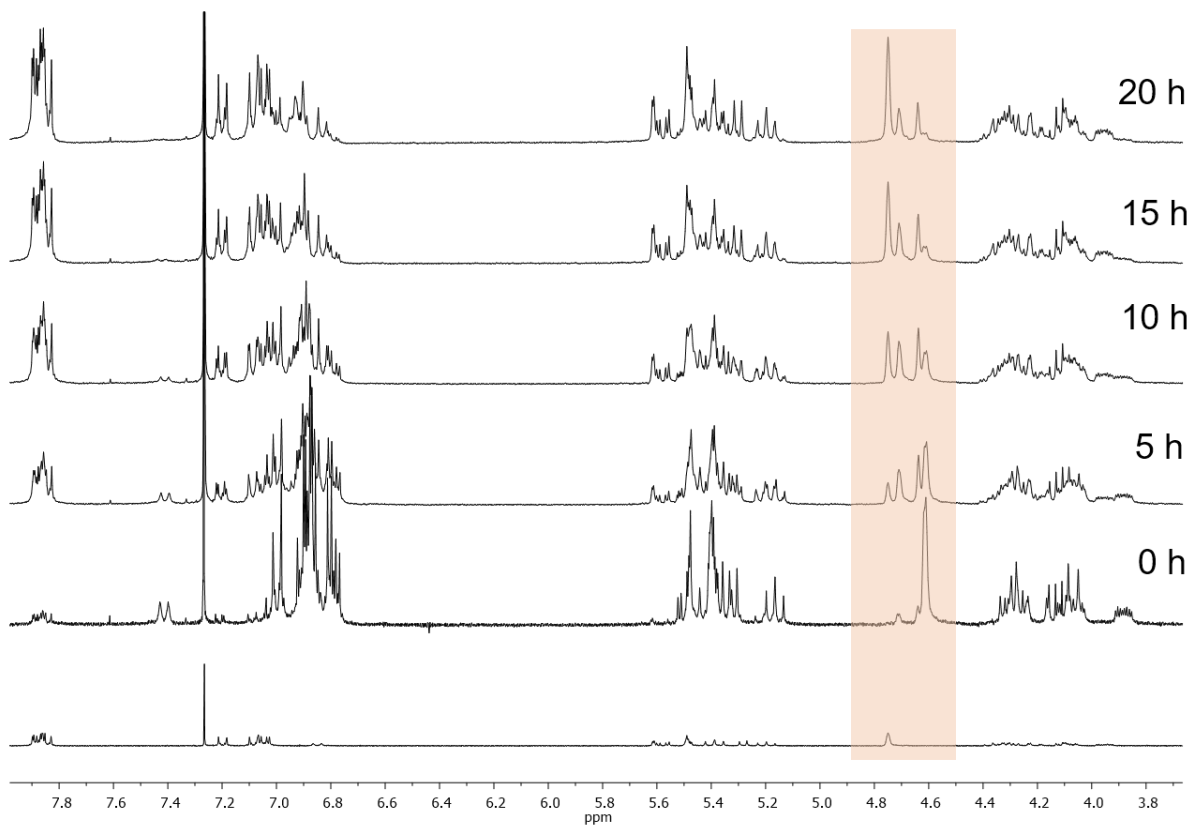
**Abb. 66:** Thermische Relaxation von Cluster **74**. Der zeitliche Abstand der gemessenen Spektren beträgt je 450 min. Das unterste Spektrum zeigt das nahezu vollständig isomerisierte *Z*-Isomer.

Die Schalteigenschaften des gemischten Heteroglycoclusters **75** sehen ebenfalls vielversprechend aus. Das H-1-Proton des Mannosyl-Liganden kann in beiden Zuständen eindeutig zugeordnet werden und liegt beim *E*-Isomer wie schon beim Homocluster bei 5.61 ppm und verschiebt sich nach der Belichtung ins Hochfeld bis 5.47 ppm. Beim H-1-Proton des GlcNAc-Liganden fällt die Verschiebung schon wesentlich geringer aus. Im Gegensatz zum GlcNAc-funktionalisierten Homocluster **74** befindet sich das H-1-Proton des GlcNAc-Liganden jetzt bei 5.28 ppm und nach der Belichtung kaum verschoben bei 5.29 ppm. Die Bestimmung des PSS erfolgte anhand des anomeren Mannose-Protons und ergibt ein Verhältnis von 2 : 98. Wie im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu erkennen ist die *E*→*Z*-Isomerisierung fast vollständig, so dass ein Proton zur Bestimmung des PSS ausreichend ist (Abb. 67).

Wie zu erwarten war liegt der Wert für die Halbwertszeit mit  $\tau_{1/2} = 18$  h zwischen denen der homodivalenten Glycocluster **52** und **74** (vgl. Abb. 68). Allerdings kann keine Aussage darüber getroffen werden, welcher glycosylierte Azobenzol-Ligand von beiden schneller zurückschaltet oder ob dies gleichzeitig passiert.



**Abb. 67:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Heterocluster **75** im *E*- (unten) und *Z*-Zustand (oben).



**Abb. 68:** Thermische Relaxation von Cluster **75**. Der zeitliche Abstand der gemessenen Spektren beträgt je 300 min. Das unterste Spektrum zeigt das *E*-Isomer.

Aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen geht eindeutig hervor, dass der Kohlenhydrat-Ligand einen erheblichen Einfluss auf das Schaltverhalten des resultierenden divalenten Clusters hat, was für das Design neuer photoschaltbarer Glycomimetika interessant ist und durch weitere Schaltexperimente untersucht werden kann.

Die Ergebnisse aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tab. 2:** Zusammenfassung der chemischen Verschiebung, des PSS und der Halbwertszeiten aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Experimenten.

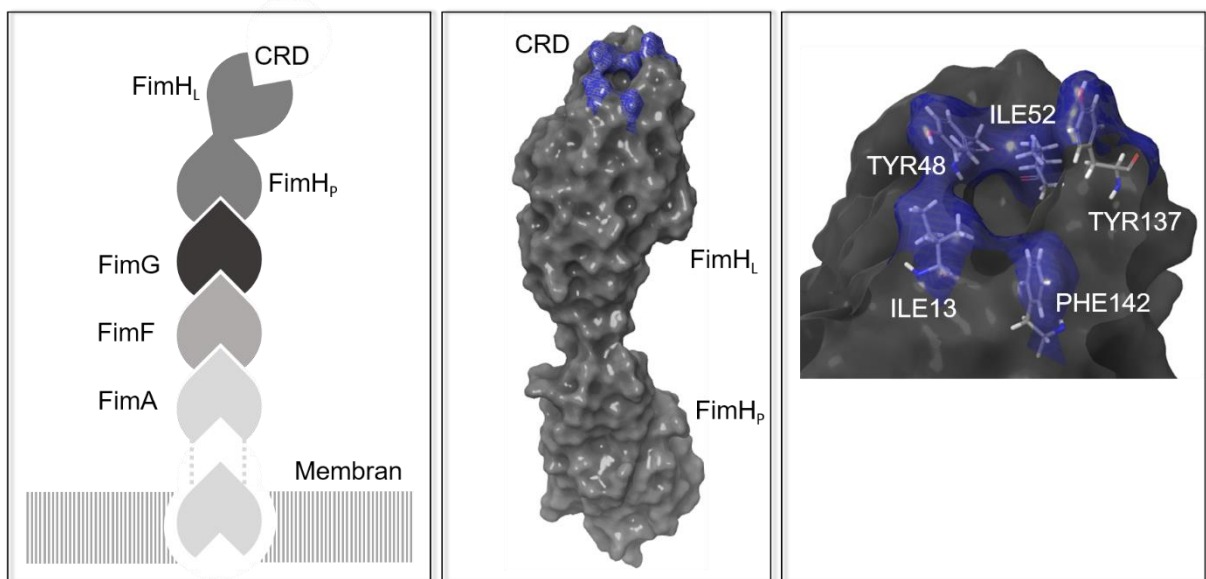
Molekül	$\delta$ H-1 ( <i>E</i> ) [ppm]	$\delta$ H-1 ( <i>Z</i> ) [ppm]	PSS <i>E/Z</i>	$\tau_{1/2}$ [h]
Cluster <b>52</b> (Man/Man)	5.61	5.49	6 : 94	5
Cluster <b>74</b> (GlcNAc/GlcNAc)	5.37	5.30	1 : 99	52
Cluster <b>75</b> (Man/GlcNAc)	5.61 (Man) 5.28 (GlcNAc)	5.47 (Man) 5.29 (GlcNAc)	2 : 98	18

### 3.7 Docking-Studien mit dem bakteriellen Lektin FimH

In der Arbeitsgruppe Lindhorst besteht ein großes Interesse an der Erforschung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen, um die molekularen Details dieser Prozesse verstehen zu können (vgl. Kap. 1.2). Im Fokus steht dabei die Entwicklung von potenten Liganden für das  $\alpha$ -D-Mannose-spezifische Lektin FimH, welche durch Synthese geeigneter Derivate, Computer-gestützten Optimierungsberechnungen und Validierung mittels biologischer Tests verfolgt wird. Da sich auch die in dieser Arbeit dargestellten Glycocluster als potentielle Inhibitoren eignen, wurden die Verbindungen **1**, **2** und **3** als Liganden mittels Computersimulationen untersucht, um deren Bindungseigenschaften abschätzen zu können. Dazu wurden Computer-gestützten Dockingstudien durchgeführt und deren Ergebnisse mit bereits bekannten Inhibitoren, wie beispielsweise dem Standardinhibitor *p*-Nitrophenylmannosid (*p*NPMan) verglichen. Im Falle des GlcNAc-Clusters **74** und des heterovalenten Clusters **75** können Computersimulationen außerdem erste Hinweise auf den Einfluss von nicht-spezifischen Liganden auf die Affinität liefern, die sich, wie in diesem Fall die GlcNAc-Liganden, in unmittelbarer Umgebung zur Bindungstasche befinden.



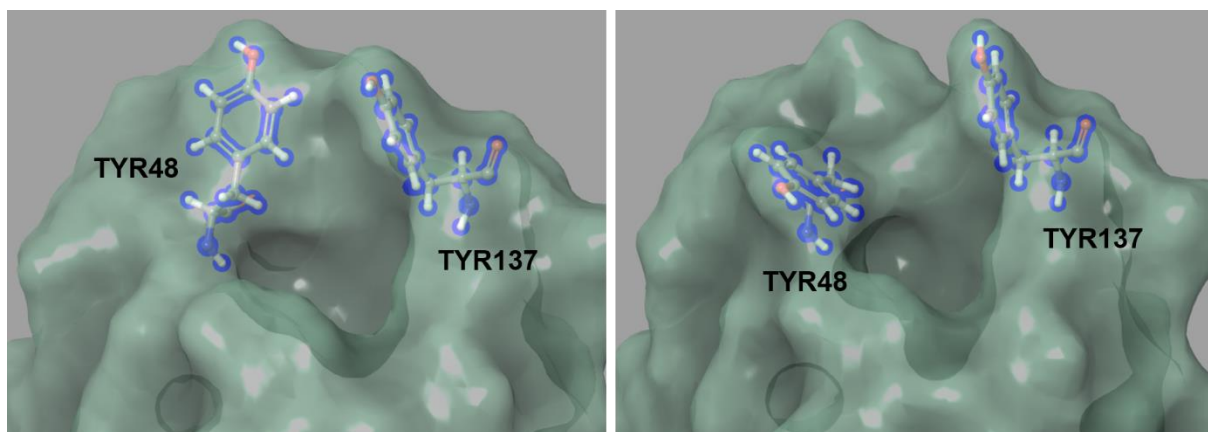
Das Lektin FimH befindet sich in sogenannten Typ-1-Fimbrien, die auf der Oberfläche von Gram-negativen *E. coli*-Bakterien exprimiert werden.<sup>[85]</sup> Zwar sind *E. coli*-Bakterien als Vitamin K-Produzenten ein wichtiger Bestandteil der Darmflora, jedoch sind bestimmte Stämme ebenfalls für Harnwegsinfektionen verantwortlich, welche zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit gehören. Fimbrien sind haarähnliche Fortsätze, die aus Proteinstrukturen aufgebaut sind und zur Adhäsion an Wirtszellen dienen. Die Fimbrien sind aus mehreren hundert Untereinheiten aufgebaut, welche nach dem *chaperon-usher pathway* zusammengesetzt sind und deren Großteil FimA ausmacht (Abb. 69).<sup>[125]</sup>



**Abb. 69:** Schematische Darstellung einer aus den Proteinen FimA, FimF, FimG und FimH aufgebauten Fimbrie mit FimH an der Spitze. FimH unterteilt sich wiederum in die Lektin-Domäne FimH<sub>L</sub> und die Pilin-Domäne FimH<sub>P</sub> (links). Kristallstruktur von FimH mit blau gefärbtem hydrophoben Grat, welcher die Bindungstasche umgibt (Mitte). Detaillierte Darstellung des Eingangs zur Bindungstasche mit den flankierenden Tyrosin-Resten TYR48 und TYR137 (rechts).

An der Spitze befindet sich das Lektin FimH, welches wiederum aus zwei Domänen besteht: Der *N*-terminalen Lektin-Domäne FimH<sub>L</sub> welche die CRD trägt und der *C*-terminalen Pilin-Domäne FimH<sub>P</sub>, welche das Lektin auf der Fimbrie verankert. Die Kristallstruktur von FimH wurde erstmals 1999 von Knight *et al.* aufgeklärt und es konnte gezeigt werden, dass jedes Lektin nur eine einzelne CRD trägt, welche eine Spezifität gegenüber  $\alpha$ -D-Mannose beziehungsweise C-HEGA aufweist.<sup>[126]</sup> Mittels Kristallstrukturen lassen sich molekulare Details der Wechselwirkungen zwischen Ligand und Rezeptor untersuchen, wie einzelne Wasserstoffbrückenbindungen, den Einfluss von Ionen oder Wassermolekülen in der Bindungstasche oder die exakten Aminosäuren, die an der Bindung beteiligt sind. Die Mannose

wird dabei in einer polaren Bindungstasche komplexiert und bildet zehn Wasserstoffbrückenbindungen mit den beteiligten Aminosäuren aus. Die anomere Hydroxygruppe, beziehungsweise das Aglycon ragt dabei aus der Bindungstasche heraus und kann mit den umliegenden Aminosäuren interagieren. Der Rand der Bindungstasche wird von einem hydrophoben Rand gesäumt aus dem die Seitenketten von TYR48 und TYR137 herausragen. Die beiden Reste bilden eine Eingangsregion, die auch als „Tyrosin-Tor“ bezeichnet wird. Die aromatischen Phenylringe der Tyrosine können  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit einem aromatischen Aglycon, wie beispielsweise einer Azobenzoleinheit, ausbilden und damit die Bindungsaffinität des Mannose-Liganden signifikant steigern. Das Tyrosin-Tor weist außerdem eine konformationelle Flexibilität auf, so dass TYR48 und TYR137 abhängig vom jeweiligen komplexierten Liganden entweder auseinanderstehen (Abb. 70, rechts) oder einander zugewandt sind (Abb. 70, links). Da die auseinanderstehenden Tyrosinreste an ein offenes Tor erinnern, wird dies auch als *open gate* Konformation (PDB-Code 1KLF) bezeichnet und die einander zugewandten Reste als *closed gate* Konformation (PDB-Code 1UWF).



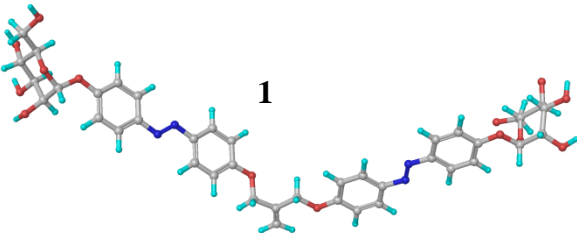
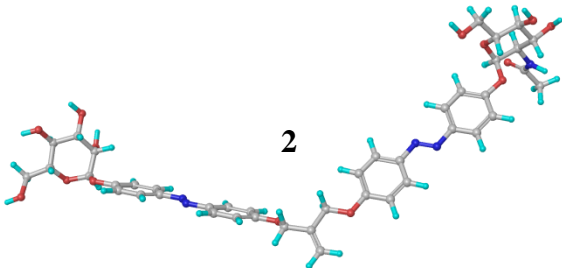
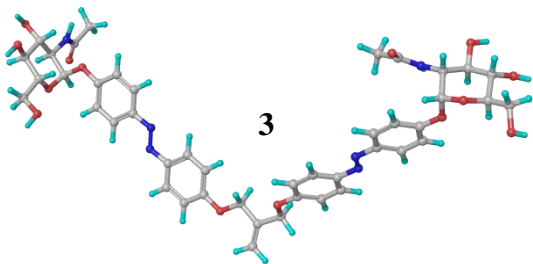
**Abb. 70:** Darstellung von FimH in der *closed gate*-Konformation (links) und in der *open gate*-Konformation (rechts). Zur Darstellung wurde eine Connolly-Oberfläche<sup>[127]</sup> verwendet, die Tyrosinreste sind zur besseren Kenntlichmachung in blau dargestellt. Dieses Bild wurde mit *Maestro*<sup>[128]</sup> aus dem Programmpaket der Schrödinger-Software erstellt.

### 3.7.1 Docking-Ergebnisse und IC<sub>50</sub>-Werte

Zur Einschätzung des Bindungsverhaltens und der Untersuchung des Einflusses verschiedener Wechselwirkungstypen der drei synthetisierten photoschaltbaren Glycocluster wurden mittels Schrödinger-Software Strukturoptimierungen berechnet und die optimierten Liganden dann jeweils in einer Computer-gestützten Docking-Studie in die Bindungstasche des Lektins FimH gedockt. Die dreidimensionale Struktur wurde mit dem Programm *Maestro*<sup>[128]</sup> erstellt und

anschließend eine Energieminimierung in einem Kraftfeld mittels des Programms *MacroModel*<sup>[129]</sup> durchgeführt. Im Folgenden wurde das Programm *ConfGen*<sup>[130]</sup> genutzt, um verschiedene Konformere zu erstellen, welche mit dem Programm *Glide*<sup>[131]</sup> in die Bindungstasche gedockt wurden. Als Ergebnis werden sogenannte Scoring-Werte erhalten, welche mit der Bindungsaffinität zwischen Ligand und Protein korrelieren. Je negativer der Docking-Score ist, desto stärker ist die Bindung. Die Ergebnisse aus den Berechnungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tab. 3:** Ergebnisse der Computer-gestützten Docking-Studien mittels Schrödinger-Software im Vergleich mit den Standardinhibitoren *p*NPMan und MeMan.<sup>[132]</sup> Die Ligandenstrukturen von Cluster **1**, **2** und **3** sind in den berechneten optimalen Konformationen dargestellt.

Ligandenstruktur	Scoring-Wert <i>open gate</i>	Scoring-Wert <i>closed gate</i>
 1	-11.62	-12.42
 2	-11.65	-11.48
 3	-9.89	-10.86
<i>p</i> NPMan <sup>[132]</sup>	-9.23	-9.00
MeMan <sup>[132]</sup>	-8.23	-8.50

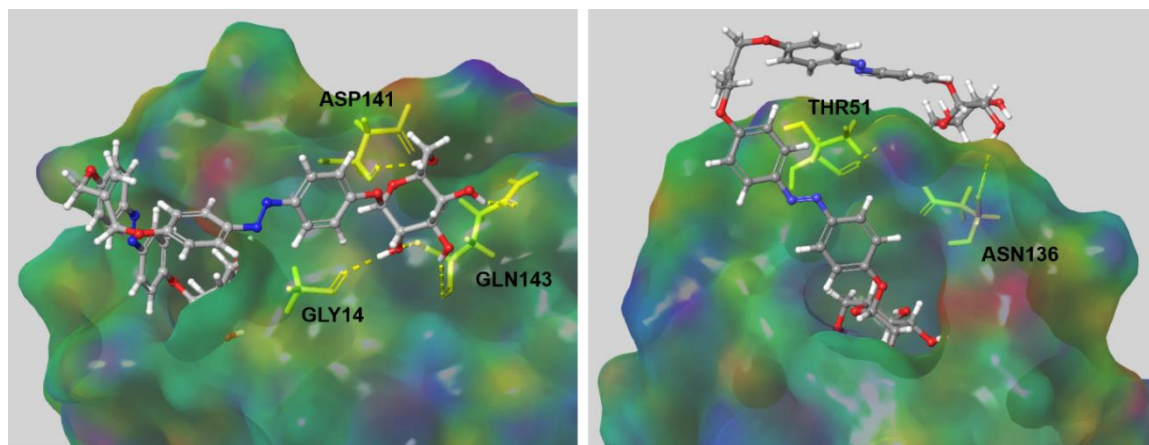
Bei der Analyse der Ergebnisse von Cluster **1** befindet sich ein Mannosyl-Ligand wie erwartet in beiden Konformationen in der Bindungstasche (Abb. 71). Der Scoring-Wert ist dabei signifikant besser als für die Standardinhibitoren *p*NPMan und MeMan,<sup>[132]</sup> was aufgrund des

aromatischen Aglycons und der Möglichkeit zur Ausbildung von  $\pi\pi$ -Wechselwirkungen zu erwarten war (vgl. Tab. 3). In der *open gate*-Konformation sind außerdem Wechselwirkungen mit den Aminosäuren GLY14, ASP141 und GLN143 zu erkennen, was ebenfalls zu einer gesteigerten Affinität führen dürfte. Bei der *closed gate*-Konformation legt sich der zweite Ligand quasi über den hydrophoben Grat der Bindungstasche und wechselwirkt auf der Rückseite des Lektins mit den Aminosäuren THR51 und ASN136.

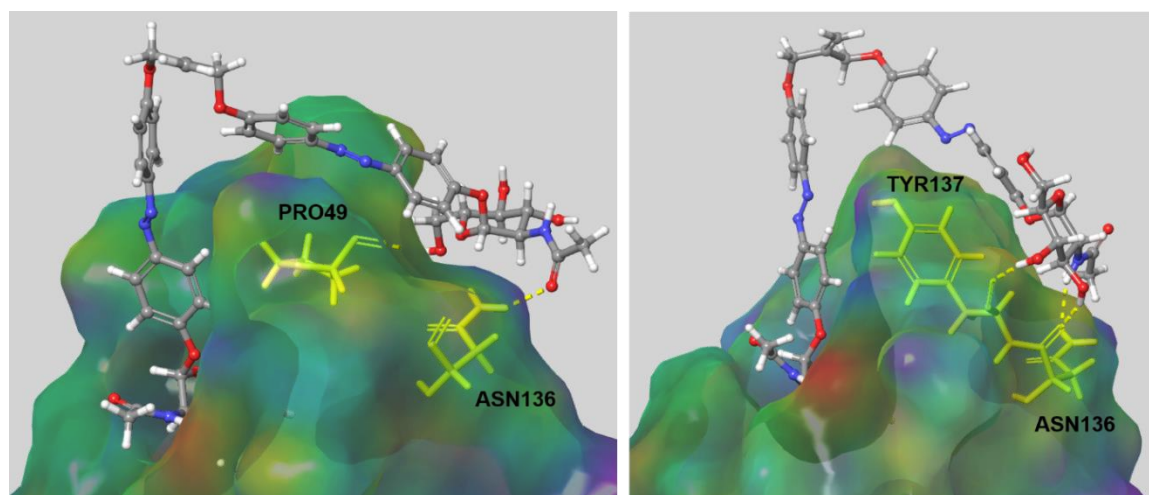
Interessanterweise gelang nicht nur das Docken mit den, zumindest teilmannosylierten, Glycoclustern **1** und **3**, sondern auch mit dem zweifach GlcNAc-funktionalisiertem Cluster **2**, der eigentlich keine Spezifität zur CRD von FimH aufweist. Trotzdem zeigen die Ergebnisse ähnlich gute Docking-Scores für beide Konformationen des Lektins FimH, wie für Cluster **1**. In Abbildung 72 ist zu erkennen, wie jeweils ein GlcNAc-Ligand in der Bindungstasche komplexiert wird und der zweite Ligand Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminosäuren PRO49 und ASN136 in der *open gate*-Konformation ausbildet, während in der *closed gate*-Konformation die Aminosäuren ASN136 und TYR137 des Tyrosin-Tors Wasserstoffbrücken zum zweiten GlcNAc-Liganden von Cluster **2** ausbilden. Durch zusätzliche  $\pi\pi$ -Wechselwirkungen ist es vielleicht möglich, dass der Ligand in die Bindungstasche hereingedrückt wird, was dann ebenfalls zu einer Kohlenhydraterkennung führen kann.

In Abbildung 73 ist der Heterocluster **3** dargestellt, welcher erwartungsgemäß mit dem Mannosyl-Liganden in der Bindungstasche verankert ist. Auch hier ist zu beobachten, wie sich die aromatischen Ringe der Azobenzolliganden um den hydrophoben Grat herumlegen und auf der Proteinrückseite mit anderen Aminosäuren wechselwirken können. In der *open gate*-Konformation sind wieder die Aminosäuren GLY14, ASP141 und GLN143 beteiligt, welche auch in der Lage waren Wasserstoffbrückenbindungen zum Mannosyl-Liganden auszubilden. Dies scheint auch mit einem GlcNAc-Liganden zu funktionieren. In der *closed gate*-Konformation sind wieder die Aminosäuren ASN136 und TYR137 beteiligt. Aufgrund der Wechselwirkungen mit denselben Aminosäuren außerhalb der Bindungstasche könnte man schon fast von einer zweiten Bindungsstelle ausserhalb der CRD sprechen, allerdings scheint die Wahl des zweiten Zuckerliganden dabei keine Rolle zu spielen. Alle drei Cluster zeigen ähnlich gute Docking-Scores.

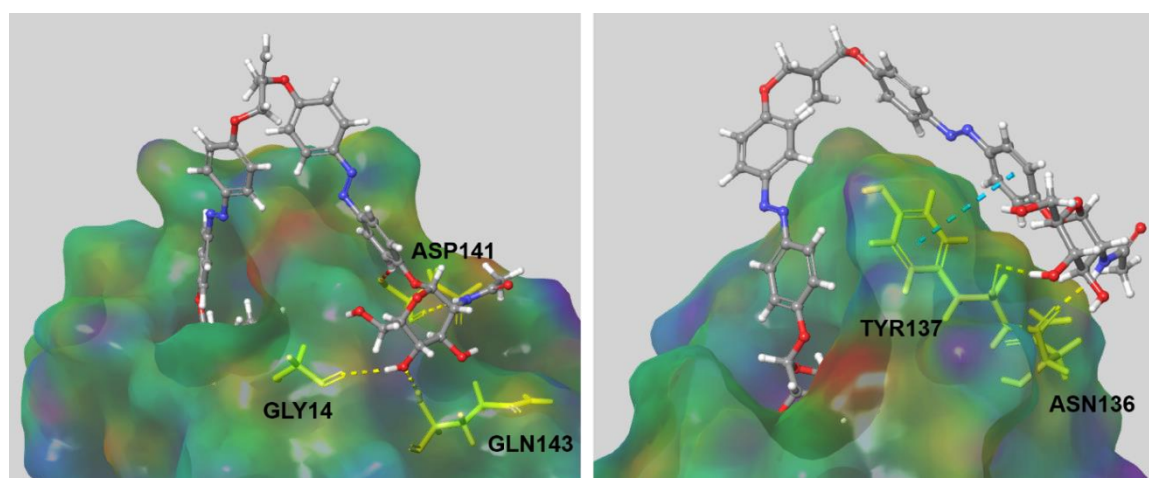
In den folgenden Abbildungen 71, 72 und 73 sind aus Übersichtlichkeitsgründen die Wasserstoffbrückenbindungen in der Bindungstasche nicht dargestellt und im Fokus steht der Liganden außerhalb der CRD. Die Aminosäuren, die außerhalb der CRD Wasserstoffbrückenbindungen zum Liganden ausbilden sind jeweils in gelb dargestellt.



**Abb. 71:** Docking-Ergebnisse für die *open gate*-Konformation (links) und *closed gate*-Konformation (rechts) von FimH mit dem homodivalenten Azobenzolmannosid-Liganden **1**.

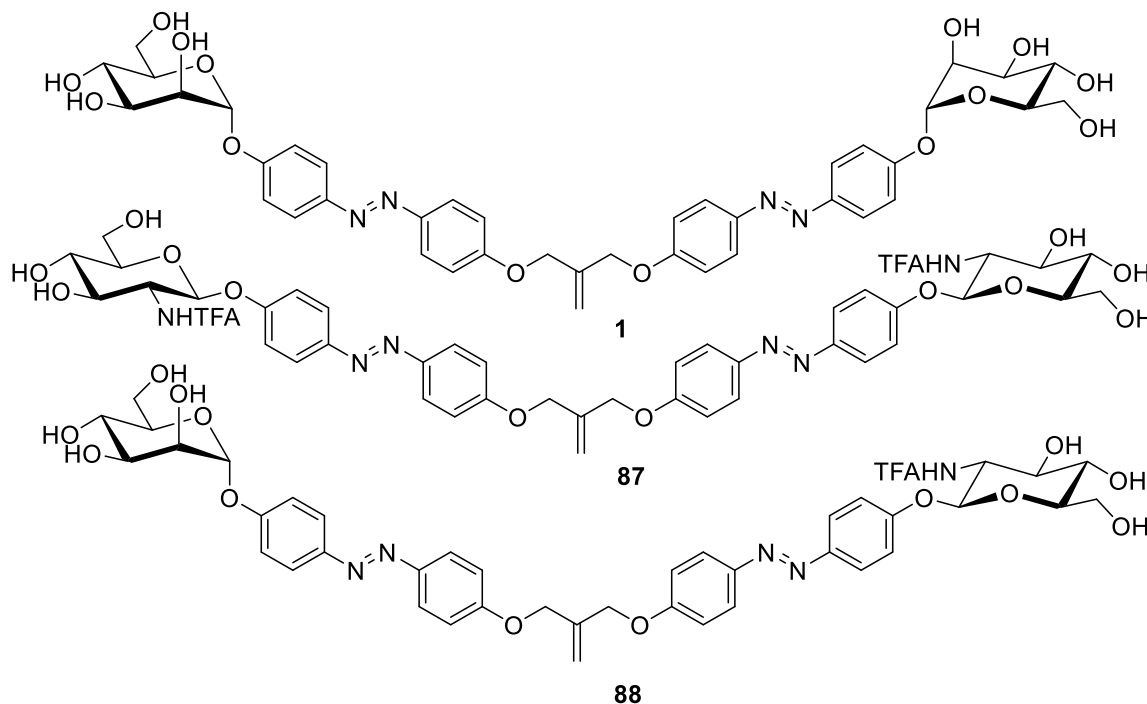


**Abb. 72:** Docking-Ergebnisse für die *open gate*-Konformation (links) und *closed gate*-Konformation (rechts) von FimH mit dem homodivalenten Azobenzol-GlcNAc-Glycosidliganden **2**.



**Abb. 73:** Docking-Ergebnisse für die *open gate*-Konformation (links) und *closed gate*-Konformation (rechts) von FimH mit dem heterodivalenten Liganden **3**.

Zur Verifizierung der Docking-Ergebnisse wurden die Verbindungen **52**, **74** und **75** deacetyliert (Abb. 74) und als Inhibitoren für Typ-1-Fimbrien-vermittelte bakterielle Antiadhäsionsassays auf Mannan-beschichteten 96-Well-Mikrotiterplatten getestet.



**Abb. 74:** Molekülstrukturen der drei divalenten Glycocluster **1**, **87** und **88**, welche für die Biotests verwendet wurden.

Dabei wurde eine Verdünnungsreihe jedes Inhibitors erstellt und jeweils auf drei unterschiedlichen Testplatten mit *E. coli*-Bakterien vom Stamm SAR18 PKL1162 inkubiert. Anschließend wurden die Inhibitionskurven erstellt, aus denen jeweils die  $IC_{50}$ -Werte abgelesen wurden (vgl. Anhang 6.3). Der  $IC_{50}$ -Wert gibt die Konzentration des Inhibitors an, bei der die Inhibition der Bakterienadhäsion an die Mannanoberfläche 50 % beträgt. Als Referenzsubstanz wurde Methylmannosid (MeMan) auf jeder Mikrotiterplatte mitgetestet. Da die absoluten  $IC_{50}$ -Werte von Test zu Test stark abweichen können, wurde aus den  $IC_{50}$ -Werten für jede Verbindung die relative inhibitorische Potenz (RIP) in Bezug auf die Referenzsubstanz mit  $RIP_{MeMan} = 1$  ermittelt (Tab. 4). Damit können sie mit anderen Inhibitoren verglichen werden, unabhängig vom verwendeten Assay. Tatsächlich zeigen alle drei divalenten Cluster einen inhibitorischen Effekt, was die Ergebnisse der Computer-gestützten Docking-Studien zu bestätigen scheint. Die RIP-Werte der Cluster **87** und **88** mit GlcNAc-Liganden liegen sogar deutlich höher, als die des rein mannosylierten Clusters **1**. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Substanzen bei Konzentrationen ab 1 mM eine toxische Wirkung auf die Bakterien haben, worauf erste Toxizitätstests hinweisen. Um einen Inhibitionseffekt

nachweisen zu können, müssen weitere Experimente mit beispielsweise fluoreszenzmarkiertem FimH durchgeführt werden, was zurzeit noch aussteht.

**Tab. 4:** Zusammenfassung der IC<sub>50</sub>- und RIP-Werte aus Antiadhäsionsassays von *E. coli* SAR18 PKL1162 an Mannanoberflächen mit Verbindung 1, 2 und 3 als Inhibitoren. Die IC<sub>50</sub>- und RIP-Werte wurden aus den Mittelwerten von drei unabhängigen Biotests bestimmt. SA = Standardabweichung

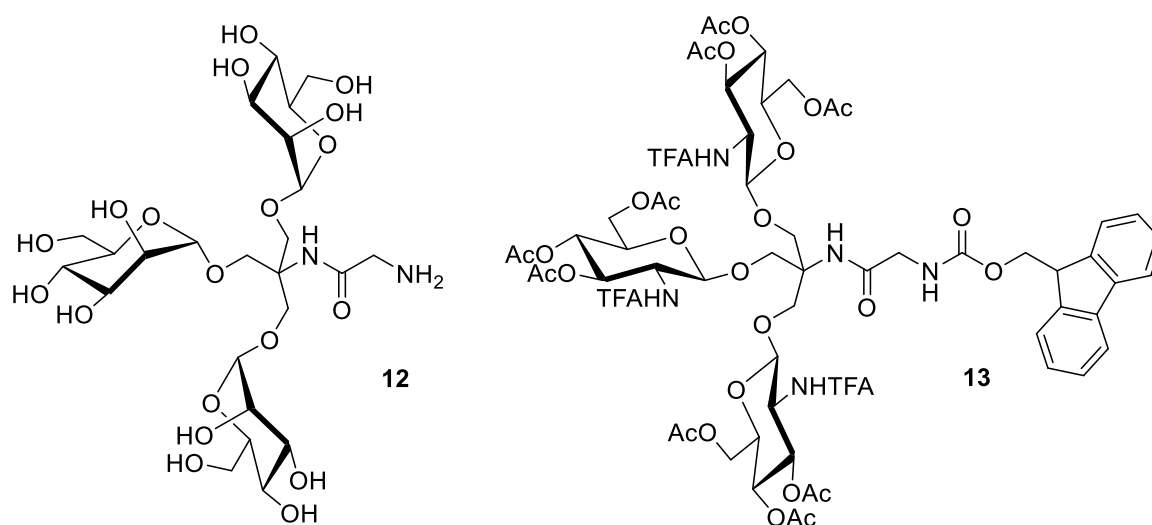
Inhibitor	IC <sub>50</sub> [mM] (SA)	RIP (SA)
Cluster <b>1</b> ( $\alpha$ Man/ $\alpha$ Man)	0.81 (0.38)	56.09 (4.11)
Cluster <b>87</b> ( $\beta$ GlcNAc/ $\beta$ GlcNAc)	0.56 (0.05)	61.53 (8.61)
Cluster <b>88</b> ( $\alpha$ Man/ $\beta$ GlcNAc)	0.24 (0.03)	112.27 (14.36)
MeMan	49.87 (18.08)	1



## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Erforschung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen ist ein wichtiges Thema in der biologischen Chemie. Bis heute sind die Details der Zuckererkenkung in dem supramolekularen Kontext von Zellinteraktionen nicht abschließend verstanden. Trotz oder wegen jahrzehntelanger Forschung werden immer neue Zusammenhänge und Fragestellungen erkannt, die experimentell nur zu einem kleinen Teil adressiert werden können, was in der Natur in großem Maßstab abläuft. Allein die Forschung an Multivalenzeffekten und den Mechanismen des Zusammenspiels von Zellen untereinander und mit anderen Organismen, wie beispielsweise Bakterien, machen deutlich, wie komplex diese Zusammenhänge sind und welcher Aufwand betrieben werden muss, um die Geheimnisse der Kohlenhydrat-Erkennung zu entschlüsseln. Einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen leisten Glycomimetika, die strukturell jeweils für die Beantwortung der neuesten Forschungsfragen angepasst werden können. Multivalente Glycomimetika wie Glycocluster erlauben schon seit langem die Untersuchung der Steigerung der Bindungsaffinität von neuen Inhibitoren. Inzwischen steigt aber auch das Interesse an anderen strukturellen Einflüssen auf die Kohlenhydrat-Erkennung, wie der Orientierung der Zuckerepitope auf glycosylierten Oberflächen. Auch für die Untersuchung solcher Parameter eignen sich maßgeschneiderte Glycocluster vor allem, wenn sie eine photoschaltbare Einheit enthalten. Diese Arbeit ist der Synthese solcher Glycocluster gewidmet.

Zunächst wurden mit der Darstellung trivalenter Clusterglycoside mit Mannosyl- und GlcNAc-Liganden zwei Verbindungen bereitgestellt, die sich nach globaler Entschützung für die Herstellung und die Untersuchung von Multivalenzeffekten auf Oberflächen eignen (Abb. 75).



**Abb. 75:** TRIS-basierte Clusterglycoside **12** und **13**.



Weiterhin wurden drei divalente photoschaltbare Glycocluster mit Mannose- beziehungsweise GlcNAc-Epitopen synthetisiert, die einerseits als homodivalente und andererseits als heterodivalente Glycocluster ausgeführt wurden (Abb. 76). Dabei bieten die photoschaltbaren Azobenzol-Einheiten die Möglichkeit einer reversiblen *E/Z*-Isomerisierung durch Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge und damit die gezielte Umorientierung der im Raum präsentierten Zuckerepitope. Die Untersuchung der photochromen Eigenschaften dieser neuen Verbindungen hat gezeigt, dass alle drei divalenten Glycocluster gute Schalteigenschaften aufweisen, welche interessanterweise durch die unterschiedlichen Kohlenhydratepitope deutlich beeinflusst werden. So konnte gezeigt werden, dass die *Z*→*E*-Rückisomerisierung im Falle des GlcNAc-derivatisierten Glycoclusters **74** wesentlich langsamer abläuft als bei den teilweise oder vollständig mannosylierten Analoga **75** und **52**.

In ersten Computer-gestützten Docking-Studien erwiesen sich die hier dargestellten Glycocluster auch als vielversprechende Liganden für die Adhäsion an das Lektin FimH. Dabei zeigten alle drei Glycocluster unabhängig von der Zuckerzusammensetzung ähnlich gute Scoring-Werte, obwohl das Lektin FimH eigentlich keine Spezifität für  $\beta$ -GlcNAc-Glycoside aufweist. Diese Studien konnten mit ersten Biotests bestätigt werden, wobei eine eindeutige Inhibition durch Adhäsion eines GlcNAc-Liganden in die Bindungstasche des FimH noch nachzuweisen ist.

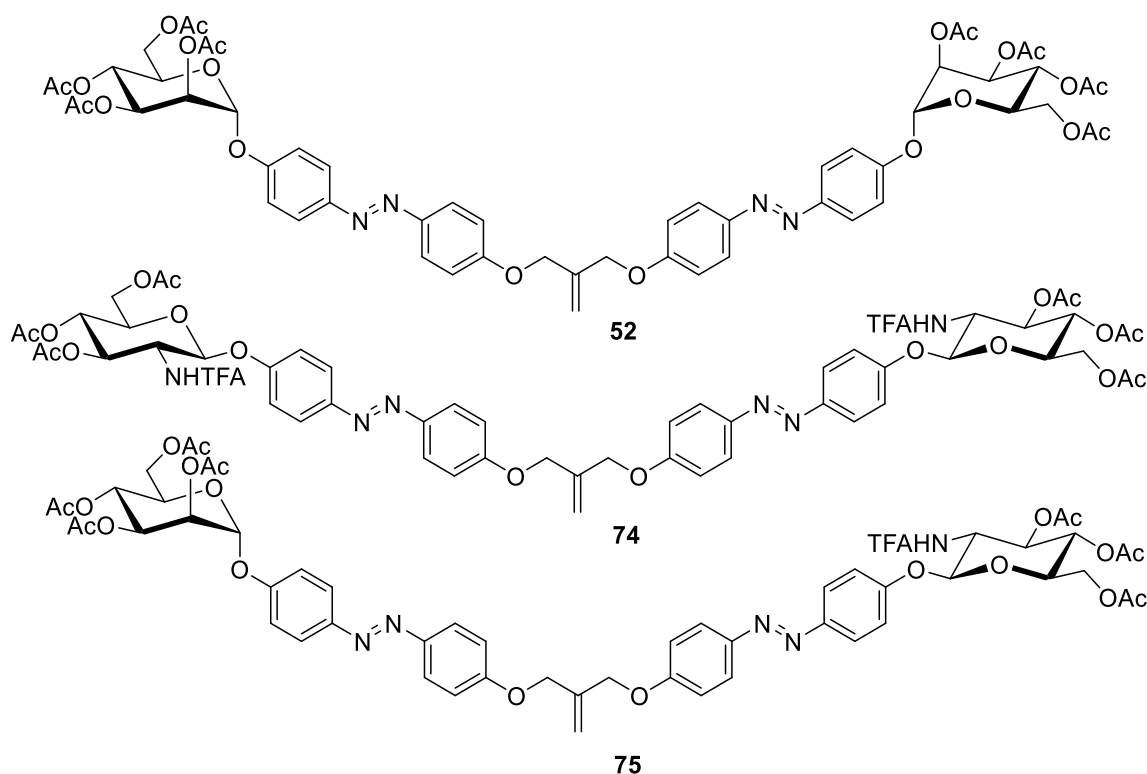
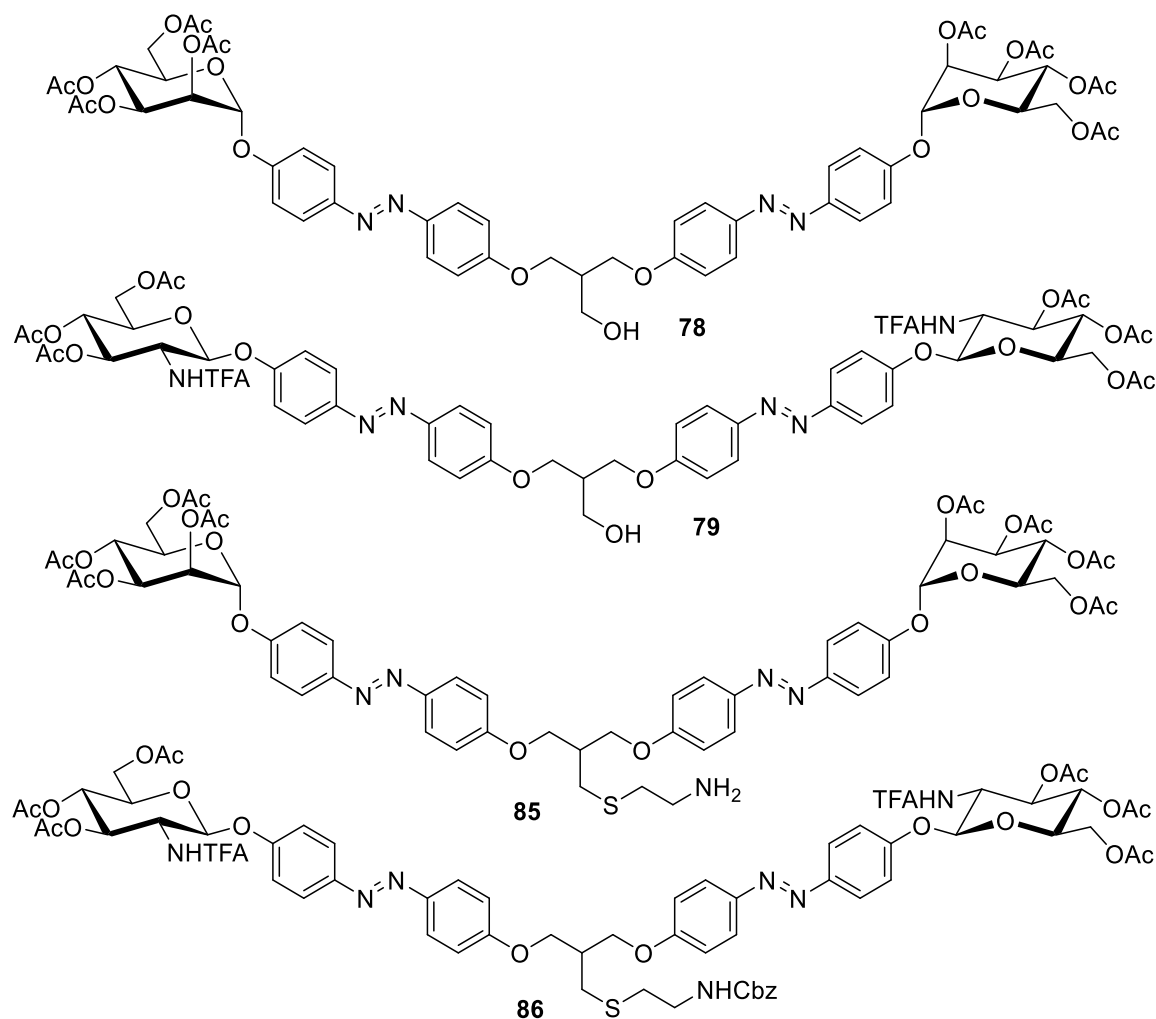


Abb. 76: Dargestellte divalente und photoschaltbare Cluster **52**, **74** und **75**.

Die neuen Glycocluster können als Bausteine für die Synthese von weiterverzweigten Glycodendrimeren eingesetzt oder direkt auf Oberflächen immobilisiert werden. Dazu stellen die Kernmoleküle eine Doppelbindung bereit, die je nach Anwendung weiterfunktionalisierbar ist. Dies gelang bereits einerseits durch eine Hydroborierungsreaktion zum primären Alkohol, der sich für die konvergente Synthese von höhervalenten Dendrimeren einsetzen lässt. In ersten Versuchen gelang die Synthese eines höhervalenten Dendrons noch nicht, jedoch ist eine erfolgreiche Darstellung durch die Anpassung und Optimierung der Reaktionsbedingungen sehr vielversprechend. Des Weiteren wurde der fokale Punkt mittels radikalischer Thiol-En-Reaktion mit einem Cysteamin funktionalisiert, dessen Aminogruppe sich für eine Vielzahl von Anwendungen eignet, wie beispielsweise der Verknüpfung mittels Peptidkupplung mit einer Carboxyl-funktionalisierten Oberfläche. Durch die Kombination von homodivalenten mannosylierten Glycoclustern und homodivalenten GlcNAc-Clustern sind außerdem via Williamson-Ethersynthese heteromultivalente Glycocluster darstellbar.



**Abb. 77:** Dargestellte Cluster mit jeweiliger Funktionalisierung der Doppelbindung am fokalen Punkt.

Die in dieser Arbeit dargestellten divalenten Glycocluster können zusätzlich als Grundlage für die weitere Modifizierung der photochemischen Eigenschaften genutzt werden. So wurde bereits gezeigt, dass die Einführung von Substituenten an die Benzolringe des Azobenzols eine Wellenlängenverschiebung der Aktivierungsenergie zur Folge hat. Beispielsweise konnte an *ortho*-fluorierten Azobenzolderivaten ein bathochromer Effekt beobachtet werden, der die Verschiebung der Absorptionsmaxima auf eine Wellenlänge von 500 nm auslöst. Da die Schaltbarkeit im UV-Bereich den Nachteil einer geringen Eindringtiefe und in biologischen Systemen eine zellschädigende Wirkung hat, kann der Anwendungsbereich photoschaltbarer Systeme hiermit wesentlich erweitert werden.<sup>[77, 121]</sup> Dabei wird auch eine Bestrahlung durch die menschliche Haut ermöglicht, um photoschaltbare Wirkstoffe im Körper aktivieren zu können.

Der modulare Aufbau der divalenten Cluster bietet nicht nur die Möglichkeit heterovalente Cluster zu synthetisieren, sondern auch die photoschaltbaren Linker durch andere Chromophore zu ersetzen. Damit wäre es beispielsweise möglich ein Kernmolekül mit zwei unterschiedlichen Linkern zu funktionalisieren. Die  $E \rightarrow Z$ -Isomerisierung könnte so mit verschiedenen Wellenlängen geschaltet werden, wodurch sich ganz neue Anwendungsmöglichkeiten ergeben.<sup>[133]</sup>

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die in folgenden Synthesen verwendeten kommerziellen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne Vorbehandlung eingesetzt. Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt und feste Edukte vor Reaktionsbeginn mindestens 30 min. i. Vak. getrocknet. Alle Reaktionen wurden unter Atmosphärendruck durchgeführt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation gereinigt, absolute Lösungsmittel wurden wie folgt getrocknet:

Aceton	Molekularsieb (3 Å)
Acetonitril	Trocknungsanlage
Dichlormethan	Trocknungsanlage
Dioxan	getrocknet vom Hersteller (Acros)
DMF	getrocknet vom Hersteller (Fisher Scientific)
Methanol	über Magnesiumspänen
THF	Trocknungsanlage

### Säulenchromatographie

Die präparative Säulenchromatographie wurde unter leichtem Überdruck und mit Kieselgel 60 der Firma Merck (230-400 mesh, Korngröße 0.040-0.063 mm) durchgeführt. Für die Trennung mittels *medium pressure liquid chromatography* (MPLC) wurde ein Gerät der Firma Büchi (Fraction Collector B-684, Gradient Former B-687 und Chromatographie-Pumpe B-688) eingesetzt.

### Dünnschichtchromatographie

Zur dünnschichtchromatographische Analyse wurden Kieselgel-beschichtete Aluplatten der Firma Merck verwendet. UV-aktive Substanzen wurden mittels UV-Licht ( $\lambda = 254$  nm) detektiert. Darüberhinaus wurden zur Visualisierung verschiedene Anfärbereagenzien verwendet:

Schwefelsäurelösung	10 proz. in Ethanol
Phosphormolybdänsäurelösung	10 proz. in Ethanol

---

Ninhydrin-Reagenz	300 mg Ninhydrin gelöst in 100 mL Butanol und 3 mL Eisessig
Vanilin-Reagenz	1 g Vanilin gelöst in 100 mL Methanol, 12 mL Eisessig und 4 mL konz. Schwefelsäure

### Kernresonanzspektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden auf folgenden Instrumenten der Firma Bruker gemessen:

- AC-200 (Messfrequenz 200.13 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 75.47 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne)
- DRX-500 (Messfrequenz 500.13 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 125.77 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne)
- AV-600 (Messfrequenz 600.13 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 150.91 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne)

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Auswertung ein- und zweidimensionaler Methoden (DEPT,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY, HSQC und HMBC). Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in *parts per million* (ppm) und die Kopplungskonstante in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten wurden durch folgende Abkürzungen beschrieben: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintett), sept (Septett), m (Multiplett),  $m_c$  (zentriertes Multiplett). Die Kalibrierung der Spektren erfolgte je nach Lösungsmittel durch folgende Signale:

$\text{CDCl}_3$	$^1\text{H}$ : 7.26 ppm (s)	$^{13}\text{C}$ : 77.2 ppm (t)
$\text{MeOD-}d_4$	$^1\text{H}$ : 3.31 ppm (quint)	$^{13}\text{C}$ : 49.0 ppm (sept)
$\text{DMSO-}d_6$	$^1\text{H}$ : 2.50 ppm (quint)	$^{13}\text{C}$ : 39.5 ppm (sept)
$\text{D}_2\text{O}$	$^1\text{H}$ : 4.65 ppm (s)	

In  $\text{CDCl}_3$  gemessene Spektren wurden ausserdem durch Zugabe von TMS als internen Standard kalibriert. Die Indizierung der  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -Atome ist der jeweiligen Abbildung zu entnehmen.

### Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden am Gerät AccuTOF 4G GCV der Firma Jeol gemessen.

ESI-Massenspektren wurden am Mariner ESI-TOF 5280 Gerät der Firma Applied Biosystems und mit einem LCQ Classic der Firma ThermoFinnigan, sowie am Q Exactive Plus Ultimate der Firma Thermo Scientific aufgenommen.

MALDI-TOF-Massenspektrum wurden mit einem Biflex III Gerät der Firma Bruker-Daltonics gemessen. Als Matrix-Lösung wurden Cyanozimtsäurelösung (CCA) in Aceton und 2,5-Dihydroxybenzoesäurelösung (DHB) in H<sub>2</sub>O verwendet.

### **Infrarot-Spektrometrie**

IR-Spektren wurden an einem FT-IR-Spektrometer der Firma Perkin-Elmer gemessen. Zur Detektion diente eine Golden-Gate-Diamant-ATR-Einheit mit Saphirstempel. Die Einheit der Signale wird mit Wellenzahl (cm<sup>-1</sup>) angegeben.

### **UV/Vis-Spektrometrie**

Zur Messung von UV/Vis-Spektren wurde das Spektrometer Lambda 14 der Firma Perkin-Elmer verwendet. Eine konstante Temperatur wurde mittels der Temperiereinheit (25.0 ± 0.1 °C) der Firma Büchi gewährleistet. Die Messung erfolgte in Quarzglas-Küvetten (ø = 1 cm).

### **Drehwerte**

Drehwerte wurden am Perkin-Elmer-Polarimeter 341 gemessen (Natrium-D-Linie: 589 nm, Küvettenlänge 1 dm). Eine konstante Temperatur wurde mittels der Temperiereinheit (23.0 ± 0.1 °C) der Firma Büchi gewährleistet. Die Konzentration *c* ist in [10 mg mL<sup>-1</sup>] im jeweiligen Lösungsmittel angegeben.

### **Schmelzpunkte**

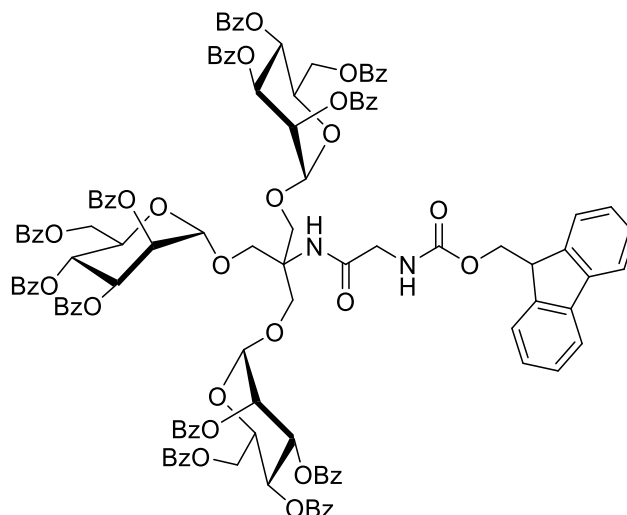
Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Electrothermal Schmelzpunktgerät verwendet.

### **Nomenklatur**

Zur besseren Übersicht wurden die Azobenzolglycosid-Liganden bei Thiol-funktionalisierten divalenten Glycoclustern als „Divalentes Glycodendron(Zucker)“ abgekürzt.

## 5.2 Durchgeführte Synthesen

### *N*-[*N'*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-glycin]-tris[[(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-oxy]methyl]-methylamin (**11**)



Trichloracetimidat **15** (1.50 g, 2.19 mmol) und das TRIS-Derivat **14** (108 mg, 270  $\mu$ mol) wurden 5 h i. Vak. getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (20 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde tropfenweise  $\text{BF}_3$ -Etherat hinzugefügt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) hinzugefügt und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der braune Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Dichlormethan/Ethylacetat, 97:3  $\rightarrow$  9:1). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 284 mg (133  $\mu$ mol, 49 %,  $M = 2136.15 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{123}\text{H}_{102}\text{N}_2\text{O}_{33}$ ).

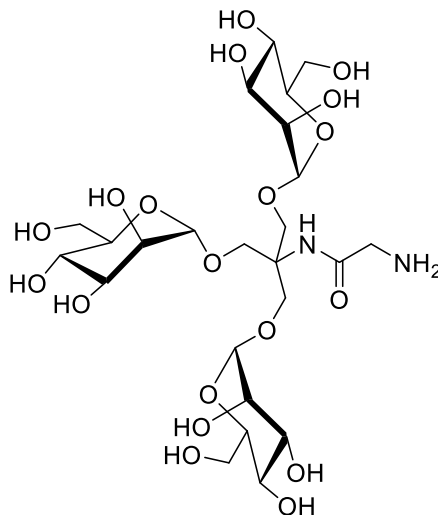
**DC** (Dichlormethan /Ethylacetat, 97:3):  $R_f = 0.12$ .

**MALDI-MS**  $m/z = 2159.77 [\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 8.14$  (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, Ar-H), 7.98 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, Ar-H), 7.87 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, Ar-H), 7.76 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H, Ar-H), 7.64 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, Ar-H), 7.58-7.47 (m, 8H, Ar-H), 7.38 (m, 10H, Ar-H), 7.32 (t,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 6H, Ar-H), 7.29-7.23 (m, 5H, Ar-H), 7.18 (t,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 6H, Ar-H), 7.07 (t,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 7H, Ar-H), 6.23 (t,  $^3J_{3,4} = 10.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = 10.1$  Hz, 3H, H-4), 5.97 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.3$  Hz,  $^3J_{2,3} = 3.1$  Hz, 3H, H-3), 5.80 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.0$  Hz,  $^3J_{1,2} = 1.8$  Hz, 3H,

H-2), 5.32 (d,  $^3J_{1,2} = 1.5$  Hz, 3H, H-1), 4.84-4.78 (m, 3H, H-6a), 4.66-4.59 (m, 6H, H-5, H-6'), 4.48 (d,  $^2J_{C(CHHO)_3, C(CHHO)_3} = 10.3$  Hz, 3H, C(CHHO)<sub>3</sub>), 4.38 (d,  $^3J_{CH_2CHFmoc, CH_2CHFmoc} = 7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHFmoc), 4.15 (d,  $^2J_{C(CHHO)_3, C(CHHO)_3} = 10.4$  Hz, 3H, C(CHHO)<sub>3</sub>), 4.14-4.04 (m, 3H, C=OCH<sub>2</sub>NH, CHFmoc) ppm.

### **N-Glycin-tris[[ $(\alpha$ -D-mannopyranosyl)-oxy]methyl]-methylamin (12)**



Der benzoylierte Cluster **11** (273 mg, 128  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Methanol gelöst (5 mL) und anschließend mit einer 0.5 M Lösung von Natrium in abs. Methanol (1 mL) versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemp gerührt, mit Amberlite IR 120 neutralisiert, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die wässr. Phase wurde lyophilisiert und der erhaltene Feststoff per GPC (LH-20 in Methanol) gereinigt und erneut lyophilisiert. Es wurde ein fluffiger, gelblicher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 69.0 mg (104  $\mu$ mol, 81 %, M = 665.25  $\text{g mol}^{-1}$ , C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>19</sub>).

**RP-DC** (Methanol /Wasser, 1:1): R<sub>f</sub> = 1.0.

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3294, 2932, 1312, 1132, 1047, 1030 \text{ cm}^{-1}$ .

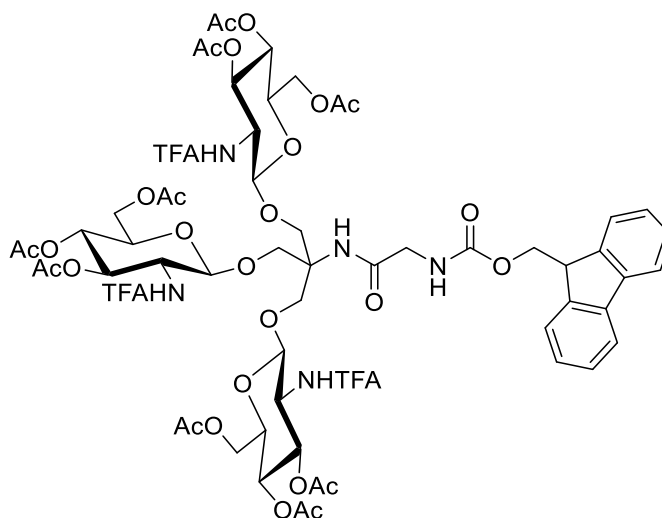
**ESI-MS** m/z = 665.25 [M]<sup>+</sup>, 687.24 [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600.13 MHz, 298.0 K, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 4.84$  (s, 3H, H-1), 4.02 (d,  $^2J_{C(CHHO)_3, C(CHHO)_3} = 10.0$  Hz, 3H, C(CHHO)<sub>3</sub>), 3.97 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.3$  Hz,  $^3J_{1,2} = 1.6$  Hz, 3H, H-2), 3.91-3.87 (m, 3H, H-6), 3.82-3.78 (m, 6H, H-3, C(CHHO)<sub>3</sub>), 3.76 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.0$  Hz,  $^3J_{5,6'} = 5.4$  Hz, 3H, H-6'), 3.67-3.58 (m, 8H, H-4, H-5, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150.92 MHz, 298.0 K,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 173.8 (NHC=O), 100.2 (3CH, C-1), 73.1 (3CH, C-5), 70.6 (3CH, C-3), 69.9 (3CH, C-2), 66.7 (3CH, C-4), 66.0, 65.7 (3CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 60.8 (3CH<sub>2</sub>, C-6), 58.8 (C(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ppm.

***N*-[*N'*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-glycin]-tris[[*(3,4,6*-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-trifluoroacetamido- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-oxy]methyl]-methylamin (**13**)**



Das Oxazolin-Derivat **30** (255 mg, 606  $\mu\text{mol}$ ) und das TRIS-Derivat **14** (67.0 mg, 166  $\mu\text{mol}$ ) wurden unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (2 mL) gelöst und mit Molsieb (3 Å) versetzt. Unter Argonatmosphäre wurde TMSOTf (3  $\mu\text{L}$ , 16.6  $\mu\text{mol}$ ) hinzugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, ges. Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 131 mg (84.5  $\mu\text{mol}$ , 51 %,  $M = 1549.41 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{63}\text{H}_{72}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_{30}$ ).

**DC** (Cyclohexan /Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.23$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -112.1$  ( $c = 1.4$ , DCM).

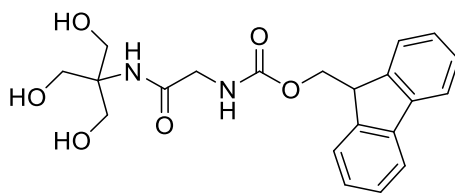
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3307, 1723, 1557, 1368, 1214, 1157, 1033, 763, 747 \text{ cm}^{-1}$ .

**MALDI-MS**  $m/z = 1572.97 [\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $1588.93 [\text{M}+\text{K}]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.9 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$  = 7.79-7.74 (m, 2H, Ar-H<sub>Fmoc</sub>), 7.65 (d,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H, Ar-H<sub>Fmoc</sub>), 7.61 (d,  $^3J_{2,NH}$  = 8.5 Hz, 3H, NHTFA), 7.41 (q,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H, Ar-H<sub>Fmoc</sub>), 7.37-7.29 (m, 2H, Ar-H<sub>Fmoc</sub>), 5.83 (t,  $^3J_{CHHNH,CH_2NH}$  = 6.4 Hz,  $^3J_{CHHNH,CH_2NH}$  = 6.4 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 5.67 (s, 1H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH), 5.25 (dd,  $^3J_{2,3}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{3,4}$  = 9.4 Hz, 3H, H-3), 5.03 (t,  $^3J_{4,5}$  = 9.6 Hz,  $^3J_{3,4}$  = 9.6, 3H, H-4), 4.60 (dd,  $^2J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 10.6 Hz,  $^3J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 6.4 Hz, 1H, CHHCHFmoc), 4.52 (d,  $^3J_{1,2}$  = 8.3 Hz, 3H, H-1), 4.48 (dd,  $^2J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 10.6 Hz,  $^3J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 2.3 Hz, 1H, CHHCHFmoc), 4.30 (t,  $^3J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{CHHCHFmoc,CHHCHFmoc}$  = 7.3, 1H, CHFmoc), 4.24 (dd,  $^2J_{6,6'}$  = 12.4 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 4.5 Hz, 3H, H-6), 4.11-4.06 (m, 3H, H-6'), 3.95 (dd,  $^3J_{2,3}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{1,2}$  = 8.5 Hz, 3H, H-2), 3.86-3.80 (m, 6H, C(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 3.71 (dd,  $^2J_{CHHNH,CHHNH}$  = 16.9 Hz,  $^3J_{CHHNH,CHHNH}$  = 6.6 Hz, 1H, CHHNH), 3.53 (dd,  $^2J_{CHHNH,CHHNH}$  = 16.9 Hz,  $^3J_{CHHNH,CHHNH}$  = 5.8 Hz, 1H, CHHNH), 3.52-3.47 (m, 3H, H-5), 2.09, 2.02, 1.94 (je s, 27H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 299.8 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$  = 170.8, 170.7, 169.3 (9C, COCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>), 141.3 (NHC=OOCH<sub>2</sub>), 127.8, 127.2, 125.4, 125.1, 119.9 (8CH, Ar-C<sub>Fmoc</sub>), 116.9 (3C, COCF<sub>3</sub>), 100.5 (3 CH, C-1), 72.1 (3CH, C-5), 71.6 (3CH, C-3), 68.1 (3CH, C-4), 67.9 (3CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 67.6 (CH<sub>2</sub>CHFmoc), 61.7 (3CH<sub>2</sub>, C-6), 59.9 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 54.7 (3CH, C-2), 47.0 (CHFmoc), 44.5 (CH<sub>2</sub>NH), 20.7, 20.5, 20.4 (je s, 27H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

#### *N*-[*N'*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-glycin]-tris(hydroxymethyl)-aminomethan (14)



*N*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-glycin (1.00 g, 3.37 mmol) wurde mit Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (**8**, 489 mg, 4.04 mmol) und HATU (1.92 g, 5.06 mmol) 1 h i. Vak. getrocknet und anschließend unter Stickstoffatmosphäre in abs. DMF (40 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde tropfenweise DIPEA (1.2 mL, 10.1 mmol) und die Reaktionsmischung 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der gelbe Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Dichlormethan/Methanol, 9:1). Es wurde ein farbloser, fester Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 1.10 g (2.75 mmol, 82 %, M = 400.43 g mol<sup>-1</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) (Lit.<sup>[97]</sup>: 40 %).

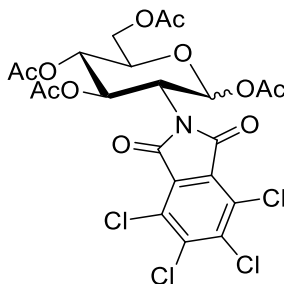
**DC** (Dichlormethan/Methanol, 9:1): R<sub>f</sub> = 0.38.

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3297, 3063, 2943, 1697, 1659, 1522, 1448, 1249, 1047, 1019, 842, 739 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K, DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta = 7.89$  (d,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{Fmoc}$ ), 7.71 (d,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{Fmoc}$ ), 7.52 (s, 1H,  $\text{NHC}(\text{CH}_2)_3$ ), 7.42 (t,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{Fmoc}$ ), 7.33 (t,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{Fmoc}$ ), 7.15 (s, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.29 (d,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{OCH}_2\text{CH}} = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.23 (t,  $^3J_{\text{OCHH}', \text{OCH}_2\text{CH}} = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCHH}', \text{OCH}_2\text{CH}} = 7.0$ , 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (d,  $^3J_{\text{NH}, \text{NHCH}_2} = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.52 (d,  $^3J_{\text{OH}, \text{OHCH}_2} = 4.7 \text{ Hz}$ , 6H,  $\text{OHCH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K, DMSO- $d_6$ , TMS):  $\delta = 170.4$  ( $\text{HNC}=\text{OCH}_2$ ), 156.9 ( $\text{HNC}=\text{OOCH}_2$ ), 144.3 (2C, Ar-C), 141.2 (2C, Ar-C), 128.1 (2CH, Ar-C), 127.6 (2CH, Ar-C), 126.7 (2CH, Ar-C), 120.6 (2CH, Ar-C), (4CH, Ar-C), 66.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 62.6 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 60.8 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 44.3 ( $\text{NHC}=\text{OCH}_2$ ) ppm.

### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(3,4,5,6-tetrachlorphthalimido)- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosid (**23**)



Glucosamin-hydrochlorid (**19**, 2.00 g, 9.28 mmol) wurde in eine 1 M Natriummethanolat-Lösung (10 mL) gegeben, nach 20 min Rühren bei Raumtemp. mit Tetrachlorphthalsäureanhydrid (1.33 g, 4.65 mmol) versetzt und 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde Triethylamin (1.3 mL, 9.28 mmol) und Tetrachlorphthalsäureanhydrid (1.33 g, 4.65 mmol) hinzugefügt und 2 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Essigsäureanhydrid (20 mL) und Pyridin (20 mL) 16 h bei Raumtemp gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegeben und dreimal mit je 100 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 50 mL dest. Wasser, 1 N Salzsäurelösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Toluol/Ethylacetat, 5:1). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 2.29 g (3.72 mmol, 40 %, Verhältnis  $\alpha/\beta = 1:0.4$ ,  $M = 615.20 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{NO}_{11}$ ) (Lit.<sup>[134]</sup>: 44 %).

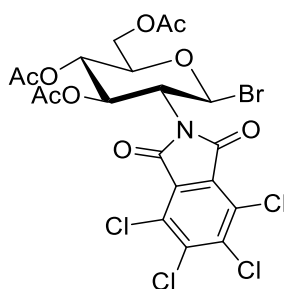
**DC** (Toluol/Ethylacetat, 5:1):  $R_f = 0.33/0.41$  ( $\alpha/\beta$ -Gemisch).

**ESI-MS**  $m/z = 638.9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 6.48$  (dd,  $^3J_{2,3} = 11.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-3 $\alpha$ ), 6.47 (d,  $^3J_{1,2} = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1 $\beta$ ), 6.26 (d,  $^3J_{1,2} = 3.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-1 $\alpha$ ), 5.80 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-3 $\beta$ ), 5.23 (dd,  $^3J_{4,5} = 10.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4 $\beta$ ), 5.17 (dd,  $^3J_{4,5} = 10.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4 $\alpha$ ), 4.71 (dd,  $^3J_{2,3} = 11.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 3.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-2 $\alpha$ ), 4.45 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2 $\beta$ ), 4.39-4.30 (m, 3H, H-5 $\alpha$ , H-6 $\alpha$ , H-6 $\beta$ ), 4.18-4.10 (m, 2H, H-6' $\alpha$ , H-6' $\beta$ ), 3.98 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-5 $\beta$ ), 2.12, 2.12, 2.09, 2.06, 2.04, 2.04, 1.91, 1.91 (je s, 24H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.6$  (4C,  $\text{NC=O}$ ), 170.6, 170.5, 169.7, 169.6, 169.5, 169.4, 169.3, 168.6 (8C,  $\text{COCH}_3$ ), 140.8, 130.2, 129.0, 128.2, 126.7, 125.5 (12C, Ar-C), 90.5 (CH, C-1 $\alpha$ ), 89.6 (CH, C-1 $\beta$ ), 72.6, (CH, C-5 $\beta$ ), 70.7 (CH, C-3 $\beta$ ), 70.3 (CH, C-5 $\alpha$ ), 69.2 (CH, C-4 $\alpha$ ), 67.9, (CH, C-4 $\beta$ ), 67.0 (CH, C-3 $\alpha$ ), 61.4 (2CH<sub>2</sub>, C-6 $\alpha$ , C-6 $\beta$ ), 54.3 (CH, C-2 $\beta$ ), 53.4 (CH, C-2 $\alpha$ ), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.4 (8CH<sub>3</sub>,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(3,4,5,6-tetrachlorphthalimido)- $\beta$ -D-glucopyranosylbromid (24)



Das GlcNAc-Derivat (**23**, 2.13 g, 3.46 mmol) wurde unter starkem Rühren in Eisessig (8 mL) suspendiert und mit 33proz. Bromwasserstoff-Lösung in Essigsäure (8 mL) versetzt. Es wurde 16 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand viermal mit Toluol kodestilliert. Der gelbe, schaumige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Toluol/Ethylacetat, 5:1). Es wurde ein farbloser, fester Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 1.78 g (2.80 mmol, 81 %,  $M = 632.88 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrCl}_4\text{NO}_9$ ) (Lit.<sup>[135]</sup>: quant.).

**DC** (Toluol/Ethylacetat, 5:1):  $R_f = 0.40$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +67.6$  ( $c = 2.4$ , DCM).

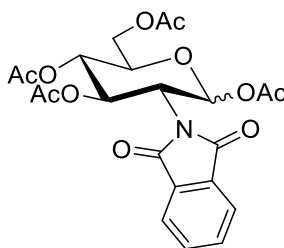
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 2957, 1751, 1724, 1367, 1351, 1237, 1209, 1102, 1040, 738 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 632.0 [M]^+$ ,  $655.9 [M+Na]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 6.36$  (d,  $^3J_{1,2} = 9.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.68 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.28 (t,  $^3J_{4,5} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.62 (t,  $^3J_{2,3} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 9.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.33 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.22-4.15 (m, 1H, H-6'), 3.92 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.08, 2.04, 1.91 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.6$  (2C,  $\text{NC=O}$ ), 170.6, 170.0, 169.2 (3C,  $\text{COCH}_3$ ), 141.0, 129.0, 126.8 (6C, Ar-C), 86.4 (CH, C-1), 72.5 (CH, C-5), 70.7 (CH, C-3), 67.5 (CH, C-4), 61.6 ( $\text{CH}_2$ , C-6 $\beta$ ), 58.9 (CH, C-2), 20.8, 20.6, 20.4 (3 $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

### 1,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosid (**26**)



2-Desoxy-2-phthalimido-D-glucopyranose (**25**, 504 mg, 1.63 mmol) wurde mit Essigsäureanhydrid (5.0 mL, 52.9 mmol) und Pyridin (5 mL) 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, dreimal mit je 30 mL Toluol kodestilliert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der bräunliche Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat 9:1  $\rightarrow$  1:9). Es wurde ein farbloser, fester Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 619 mg (1.30 mmol, 80 %, Verhältnis  $\alpha/\beta = 1:0.4$ ,  $M = 477.42 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}$ ) (Lit.<sup>[136]</sup>: 40 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.33/0.22$  ( $\alpha/\beta$ -Gemisch).

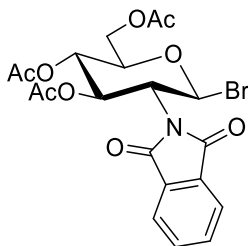
**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +124.8^\circ$  ( $c = 0.7$ , DCM) (Lit.<sup>[137]</sup>:  $+116.1^\circ$ ,  $c = 1.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1745, 1717, 1368, 1213, 1031, 1011, 920, 723 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (200.13 MHz, 300.1 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS, α-Anomer): δ = 7.98-7.69 (m, 4H, Ar-H), 6.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-3α), 6.29 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-1α), 5.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4α), 4.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.3 Hz, 1H, H-2α), 4.43-4.24 (m, 2H, H-5α, H-6α), 4.14 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-6'α), 2.12, 2.09, 2.06, 1.87 (je s, 12H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 300.1 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS, α-Anomer): δ = 170.7 (2C, NC=O), 169.7, 169.7, 169.5, 169.3, (4C, COCH<sub>3</sub>), 134.5 (CH, Ar-C), 123.7 (2CH, Ar-C), 90.5 (CH, C-1), 70.2 (CH, C-5), 69.4 (CH, C-4), 67.0 (CH, C-3), 61.5 (CH<sub>2</sub>, C-6), 52.8 (CH, C-2), 21.0, 20.7, 20.6, 20.6 (4CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm.

### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl-bromid (27)



Das Glucosamin-Derivat **26** (280 mg, 586 μmol) wurde mit Eisessig (1.0 mL) und 33proz. Bromwasserstofflösung in Eisessig (1.0 mL) 16 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand viermal mit je 10 mL Toluol kdestilliert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der bräunliche Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat 1:1). Es wurde ein leicht gelbliches, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 102 mg (205 μmol, 35 %, M = 498.28 g mol<sup>-1</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>9</sub>) (Lit.<sup>[138]</sup>: 89 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.21.

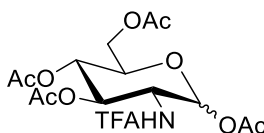
**Drehwert** [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -62.6 ° (c = 2.6, DCM) (Lit.<sup>[137]</sup>: 51.0 °, c = 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (ATR-IR) ν = 1716, 1368, 1353, 1026, 738 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.9 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 7.91-7.85 (m, 4H, Ar-H), 7.80-7.74 (m, 4H, Ar-H), 6.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.1 Hz, 1H, H-3α), 6.56 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.7 Hz, 1H, H-1α), 6.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 9.6 Hz, 1H, H-1β), 5.75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-3β), 5.25 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4β), 5.15 (t, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-4α), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 3.7 Hz, 1H, H-2α), 4.62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 9.6 Hz, 1H,

H-2 $\beta$ ), 4.47-4.41 (m, 2H, H-5 $\alpha$ , H-6 $\alpha$ ), 4.32 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.7$  Hz, 1H, H-6 $\beta$ ), 4.22-4.15 (m, 2H, H-6' $\alpha$ , H-6' $\beta$ ), 3.96 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.3$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.7$  Hz,  $^3J_{5,6'} = 2.2$  Hz, 1H, H-5 $\beta$ ), 2.12, 2.10, 2.07, 2.03, 1.89, 1.86 (je s, 18H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

## 2-Desoxy-2[(2,2,2-trifluoracetyl)amino]-1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosid (**28**)



Glucosamin-hydrochlorid (**19**, 3.50 g, 16.2 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Methanol (50 mL) gelöst und mit aktiviertem MS (3 Å) versetzt. Anschließend wurden 10 eq. Triethylamin (16.4 g, 162 mmol, 22.5 mL) hinzugefügt und 10 min bei Raumtemp. gerührt. Bei 0 °C wurde TFAA (10.2 g, 48.0 mmol, 4.9 mL) zugetropft und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend i. Vak. entfernt, der Rückstand in heißem Ethylacetat aufgenommen, der entstandene Feststoff abgesaugt und ausgiebig mit heißem Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel aus dem Filtrat wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mit Essigsäureanhydrid (8.27 g, 81.0 mmol, 7.7 mL) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C Pyridin (30 mL) hinzugegeben und 16 h gerührt (0 °C → Raumtemp.). Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, dreimal mit Toluol kodestilliert und über eine kurze Filtersäule gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein farbloser, fester Schaum mit leichtem Gelbstich erhalten.

**Ausbeute:** 7.03 mg (15.9 mmol, 98 %, Verhältnis  $\alpha/\beta = 1.6:1$ ,  $M = 443.10$  g mol<sup>-1</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>10</sub>) (Lit.<sup>[139]</sup>: 100 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.55$  ( $\alpha$ -Anomer),  $R_f = 0.49$  ( $\beta$ -Anomer).

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +65.0^\circ$  ( $c = 2.2$ , DCM).

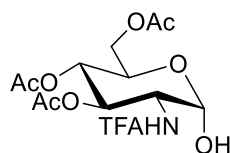
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3308, 1714, 1211, 1150, 1010, 936$  cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.8 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 6.84$  (s, 1H, NH $\beta$ ), 6.52 (s, 1H, NH $\alpha$ ), 6.26 (d,  $^3J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1 $\alpha$ ), 5.75 (d,  $^3J_{1,2} = 8.7$  Hz, 1H, H-1 $\beta$ ), 5.31 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.7$  Hz,  $^3J_{3,4} = 9.6$  Hz, 1H, H-3 $\alpha$ ), 5.25 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.6$  Hz,  $^3J_{3,4} = 9.6$  Hz, 1H, H-3 $\beta$ ), 5.24 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4 $\alpha$ ), 5.15 (t,  $^3J_{3,4} = 9.6$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.6$  Hz, 1H, H-4 $\beta$ ), 4.43 (ddd,  $^3J_{2,3} = 10.7$  Hz,  $^3J_{2,NH} = 8.6$  Hz,  $^3J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-2 $\alpha$ ), 4.36-4.31 (m, 1H, H-2 $\beta$ ), 4.28 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.3$  Hz, 2H, H-6 $\alpha$ , H-6 $\beta$ ), 4.15 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5$  Hz,  $^3J_{5,6'} = 2.3$  Hz, 1H, H-6' $\beta$ ), 4.08 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5$  Hz,  $^3J_{6,6'} = 2.4$  Hz, 1H, H-6' $\alpha$ ), 4.03 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.3$  Hz,  $^3J_{5,6'} = 2.4$

Hz, 1H, H-5<sub>a</sub>), 3.85 (ddd,  $^3J_{4,5} = 9.9$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.3$  Hz,  $^3J_{6,6'} = 2.3$  Hz, 1H, H-5<sub>β</sub>), 2.21 (s, 3H, COCH<sub>3α</sub>), 2.12 (s, 3H, COCH<sub>3β</sub>), 2.10, 2.10 (je s, 6H, COCH<sub>3α</sub>, COCH<sub>3β</sub>), 2.06, 2.06, 2.06 (je s, 9H, 2 COCH<sub>3α</sub>, COCH<sub>3β</sub>), 2.05 (s, 3H, COCH<sub>3β</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 299.9 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 171.9, 171.3, 170.6, 170.6, 169.3, 169.2, 169.0, 168.3 (8C, COCH<sub>3</sub>), 157.4 (2C, COCF<sub>3</sub>), 91.89 (C-1<sub>β</sub>), 89.6 (C-1<sub>α</sub>), 73.1 (C-5<sub>β</sub>), 71.9 (C-5<sub>α</sub>), 70.2 (C-4<sub>β</sub>), 69.8 (C-4<sub>α</sub>), 67.6 (C-3<sub>β</sub>), 67.0 (C-3<sub>α</sub>), 61.5 (C-6<sub>β</sub>), 61.3 (C-6<sub>α</sub>), 53.5 (C-2<sub>β</sub>), 51.9 (C-2<sub>α</sub>), 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5, 20.5, 20.3 (8CH, COCH<sub>3</sub>) ppm.

### 2-Desoxy-2[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (29)



Das GlcNAc-Derivat **28** (1.10 g, 2.48 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Tetrahydrofuran (10 mL) gelöst und mit Benzylamin (399 mg, 3.72 mmol, 410  $\mu$ L) versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und mit 1 N Salzsäure-Lösung (20 mL) gewaschen. Die Phasen wurden separiert, die org. Phase mit je 20 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein farbloser, amorpher Feststoff mit leichtem Gelbstich erhalten.

**Ausbeute:** 733 mg (1.83 mmol, 74 %, M = 401.09 g mol<sup>-1</sup>, C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>9</sub>) (Lit.<sup>[140]</sup>: 57 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.47.

**Drehwert** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = + 30.3 ° (c = 1.5, DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu$  = 3404, 3286, 2955, 1741, 1713, 1560, 1380, 1279, 1225, 1169, 1042 cm<sup>-1</sup>.

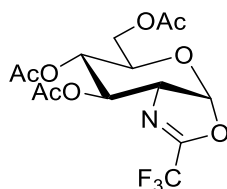
**ESI-MS** m/z = 424.09 [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.8 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ = 6.64 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.1$  Hz, 1H, NH), 5.37 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.7$  Hz,  $^3J_{3,4} = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 5.37 (d,  $^3J_{1,2} = 3.7$  Hz, 1H, H-1), 5.17 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 4.36-4.30 (m, 1H, H-2), 4.27-4.22 (m, 2H, H-5, H-6), 4.15 (dd,  $^2J_{6,6'} = 13.6$  Hz,  $^3J_{5,6'} = 3.6$  Hz, 1H, H-6'), 2.12, 2.06, 2.03 (je s, 9H, COCH<sub>3</sub>) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.76 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 171.3, 170.7, 169.3 (3  $\text{COCH}_3$ ), 91.0 (C-1), 70.4 (C-5), 68.0 (C-3), 67.7 (C-4), 61.8 (C-6), 52.7 (C-2), 20.7, 20.6, 20.4 (3  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**2-(2,2,2-Trifluor)-methyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl)-1,2-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyrano-[2,1-*d*]-2-oxazolin (30)**



Das GlcNAc-Derivat **29** (445 mg, 1.11 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (10 mL) gelöst und mit Methansulfonsäureanhydrid (430  $\mu\text{L}$ , 3.33 mmol) versetzt. Es wurde 30 min. gerührt, Triethylamin (3.1 mL, 22.2 mmol) hinzugegeben und es wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die wässr. Phase erneut mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein gelbes, viskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 412 mg (1.08 mmol, 97 %,  $M = 384.08 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_8$ ) (Lit.<sup>[141]</sup>: 40 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.60$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +6.6^\circ$  ( $c = 1.2$  in DCM) (Lit.<sup>[140]</sup>:  $+3.6^\circ$  ( $c = 2.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

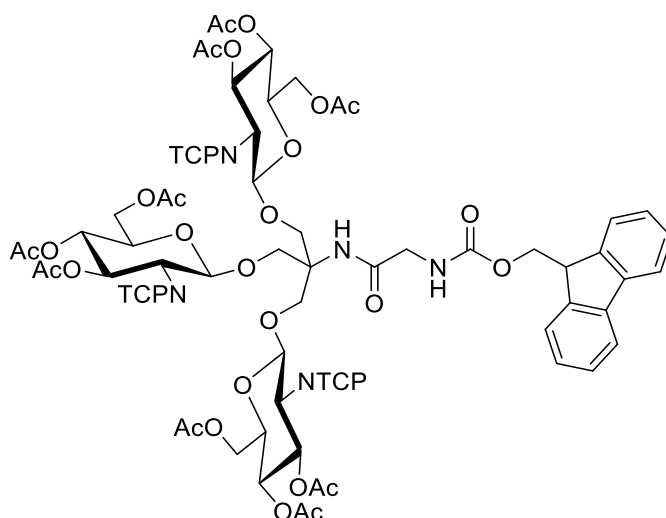
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1740, 1689, 1368, 1207, 1157, 1036, 922 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 384.08 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (600.13 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 6.29 (d,  $^3J_{1,2} = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.33 (t,  $^3J_{2,3} = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 4.95 (d,  $^3J_{4,5} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.38 (d,  $^3J_{1,2} = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-2), 4.24 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 3.1 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.20 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 3.68-3.62 (m, 1H, H-5), 2.14, 2.10, 2.08 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150.91 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 170.4, 169.4, 169.0 (3C,  $\text{COCH}_3$ ), 156.4 ( $\text{COCF}_3$ ), 116.9 ( $\text{CF}_3$ ), 102.2 (CH, C-1), 68.8 (CH, C-5), 68.6 (CH, C-3), 67.5 (CH, C-4), 64.0 (CH, C-2), 63.2 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 21.0, 20.8, 20.7 (3  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

***N*-[*N'*-(Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-glycin]-tris[[[3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-2-(3,4,5,6-tetrachlorophthalimido)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-oxy]methyl]-methylamin (32)**



Es wurden das TRIS-Derivat **14** (10.0 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) zusammen mit dem Glycosyldonor **24** (111 mg, 175  $\mu\text{mol}$ ) unter Stickstoffatmosphäre mit Molsieb (3 Å) versetzt und in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst. Bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde AgOTf (39.0 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) tropfenweise hinzugegeben 3 h bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit wenig Chloroform verdünnt, über Celite filtriert und das Filtrat mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, ges. Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Dichlormethan  $\rightarrow$  Dichlormethan/Ethylacetat 5:1). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5.0 mg (2.42  $\mu\text{mol}$ , 10 %,  $M = 2065.86\text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{81}\text{H}_{69}\text{Cl}_{12}\text{N}_5\text{O}_{33}$ ).

**DC** (Dichlormethan /Ethylacetat, 9:1):  $R_f = 0.07$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +37.0\text{ }^{\circ}$  ( $c = 2.0$ , DCM).

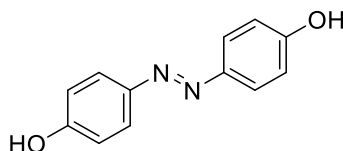
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1721, 1369, 1221, 1040, 908, 750, 739\text{ cm}^{-1}$ .

**MALDI-MS**  $m/z = 2088.54\text{ [M+Na]}^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 299.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.77$  (d,  $^3J = 7.5\text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{\text{Fmoc}}$ ), 7.65 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{Fmoc}}$ ), 7.346-7.27 (m, 8H, Ar- $\text{H}_{\text{Fmoc}}$ ), 5.55 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.2\text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.4\text{ Hz}$ , 3H, H-3), 5.14 (dd,  $^3J_{4,5} = 9.8\text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.4$ , 3H, H-4), 5.09 (d,  $^3J_{1,2} = 8.3\text{ Hz}$ , 3H, H-1), 4.38 (m<sub>c</sub>, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHFmoc}$ ), 4.38 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3\text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.2$ , 3H, H-6), 4.25 (t,  $^3J_{\text{CHHCHFmoc}}$ ,  $\text{CHHCHFmoc} = 7.4\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{CHHCHFmoc}}$ ,  $\text{CHHCHFmoc} = 7.4$ , 1H,  $\text{CHFmoc}$ ), 4.18 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.5\text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 8.3$ , 3H,

H-2), 4.15-4.04 (m, 3H, H-6'), 3.87-3.77 (m, 6H, H-5, C(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 3.59-3.50 (m, 5H, C(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>, C=OCH<sub>2</sub>NH), 2.11, 2.04, 1.84 (je s, 27H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 4,4'-Dihydroxyazobenzol (33)



4-Aminophenol (10.7 g, 98.0 mmol) wurde in einer 1 N Salzsäure-Lösung gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit Natriumnitrit (9.18 g, 133 mmol), gelöst in 34 mL Wasser, versetzt. Anschließend wurde gekühltes Methanol (340 mL) hinzugegeben und mit einer Lösung aus Phenol (9.22 g, 98.0 mmol) und Natriumhydroxid (7.40 g, 185 mmol) in Methanol (50 mL) tropfenweise versetzt. Es wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Produkt mit 1 N Salzsäure-Lösung (2 L) ausgefällt. Der schwarz-rote Niederschlag wurde abgesaugt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein grün-oranger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 13.0 g (60.7 mmol, 62 %, M = 214.07 g mol<sup>-1</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Lit.<sup>[106]</sup>: 43 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.52.

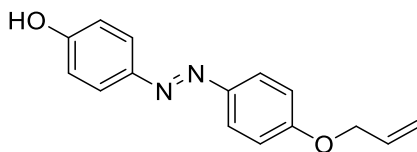
**Schmelzpunkt:** 117 °C (Lit.<sup>[142]</sup>: 218 °C).

**IR** (ATR-IR)  $\nu$  = 3307, 1579, 1473, 1257, 1211, 1152, 833, 768 cm<sup>-1</sup>.

**EI-MS** m/z = 214.07 [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.9 K, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.12 (s, 2H, OH), 7.74-7.64 (m, 4H, Ar-H<sub>ortho</sub>, Ar-H<sub>ortho'</sub>), 6.94-6.84 (m, 4H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>meta'</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 299.9 K, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.4 (Ar-C<sub>para</sub>, Ar-C<sub>para'</sub>), 145.7 (Ar-C<sub>ipso</sub>, Ar-C<sub>ipso'</sub>), 124.6 (Ar-C<sub>ortho</sub>, Ar-C<sub>ortho'</sub>), 116.3 (Ar-C<sub>meta</sub>, Ar-C<sub>meta'</sub>) ppm.

**4,4'-O-Allyl-dihydroxyazobenzol (41)**

*O*-Allyl-4-aminophenol (**44**, 4.76 g, 18.0 mmol) wurde in Wasser (70 mL) gelöst und mit konz. Salzsäure (1.5 mL) versetzt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Natriumnitritlösung (1.25 g, 18.0 mmol, gelöst in 70 mL Wasser) tropfenweise hinzugegeben und 2 h bei 0-10 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C zu einer Lösung aus Phenol (1.70 g, 18.0 mmol), Natriumhydroxid (724 mg, 18.0 mmol) und Natriumcarbonat (1.92 g, 18.0 mmol) gelöst in dest. Wasser (70 mL) hinzugegeben. Es wurde 1 h gerührt und anschließend der ausgefallene orange-braune Feststoff abgesaugt. Der Filterkuchen wurde mit dest. Wasser gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1). Es wurde ein orange-roter, amorpher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3.85 g (15.2 mmol, 84 %,  $M = 254.11 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ) (Lit.<sup>[89]</sup>: 86 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1):  $R_f = 0.31$ .

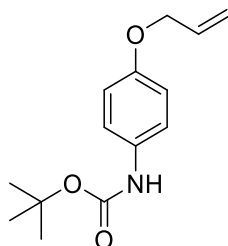
**Schmelzpunkt:** 108 °C (Lit.<sup>[89]</sup>: 107 °C).

**IR** (ATR-IR):  $\nu = 3182, 1594, 1580, 1493, 1426, 1233, 1148, 1015, 839, 823 \text{ cm}^{-1}$ .

**HREI-MS:**  $m/z = 254.1051 [\text{M}]^+$  ( $M = 254.1055 \text{ g mol}^{-1}$ , ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90\text{-}7.80$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}$ ), 7.05-6.98 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 6.95-6.90 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 6.08 (ddt,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCHH}, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.45 (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ), 5.33 (dd,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}, \text{HC}=\text{CHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ), 5.33 (s, 1H, OH), 4.62 (dt,  $^3J_{\text{OCHHCH}, \text{OCHHCH}} = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}, \text{OCHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}, \text{OCHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 299.8 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.6$  (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 157.7 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 147.2 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 147.1 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 132.8 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 124.6 (Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 124.3 (Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 118.0 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 115.8 (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 115.0 (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 69.0 ( $\text{OCH}_2$ ) ppm.

**N-Boc-O-allyl-4-aminophenol (43)**

N-Boc-4-aminophenol (**42**, 5.46 g, 26.1 mmol) wurde mit Kaliumcarbonat (4.86 g, 35.2 mmol) in Acetonitril (240 mL) suspendiert und mit Allylbromid (3.0 mL, 35.2 mmol) versetzt. Es wurde 17 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit Ethylacetat (240 mL) und Wasser (200 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die org. Phase zweimal mit je 250 mL Wasser und 250 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der rötliche Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5.57 g (22.4 mmol, 86 %,  $M = 249.14 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ) (Lit.<sup>[89]</sup>: 87 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 4:1):  $R_f = 0.56$ .

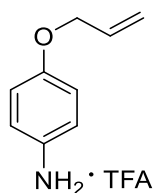
**Schmelzpunkt:** 75 °C (Lit.<sup>[89]</sup>: 76 °C).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3357, 2979, 1697, 1518, 1409, 1229, 1055, 915, 821 \text{ cm}^{-1}$ .

**EI-MS**  $m/z = 249.14 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (600.13 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (d,  $^3J_{\text{Ar-H-ortho, Ar-H-meta}} = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 6.87-6.83 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 6.34 (s, 1H, NH), 6.04 (ddt,  $^3J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCHH, HC=CH}_2} = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC=CH}_2$ ), 5.39 (dd,  $^3J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC=CHH}$ ), 5.27 (dd,  $^3J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC=CHH, HC=CHH}} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC=CHH}$ ), 4.50 (dt,  $^3J_{\text{OCHHCH, OCHHCH}} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH, OCHH}} = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH, OCHH}} = 1.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150.90 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 154.7$  (Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 153.1 (C=O), 133.4 ( $\text{HC=CH}_2$ ), 131.6 (Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 120.5 (Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 117.6 ( $\text{HC=CH}_2$ ), 115.2 (Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 80.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 28.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

***O*-Allyl-4-aminophenol·TFA (44)**

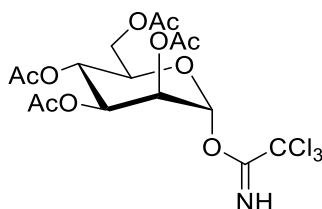
*N*-Boc-*O*-allyl-4-aminophenol (**43**, 4.52 g, 18.1 mmol) wurde in Dichlormethan (181 mL) gelöst und unter Rühren mit Trifluoressigsäure (31 mL) versetzt. Es wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde zweimal mit je 20 mL Toluol und Dichlormethan kodestilliert. Es wurde ein violetter Feststoff mit farblosen Kristallen erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**Ausbeute:** 4.76 g (17.9 mmol, quant.,  $M = 246.07 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ ) (Lit.<sup>[89]</sup>: quant.).

**DC** (Dichlormethan/Methanol, 10:1):  $R_f = 0.29$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (500.13 MHz, 299.9 K, MeOD):  $\delta = 7.36\text{--}7.26$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 7.09–7.00 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 6.05 (ddt,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CH}_2 = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.40 (dd,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ), 5.30 (dd,  $^3J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}}$ ,  $\text{HC}=\text{CHH} = 1.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ), 4.59 (dt,  $^3J_{\text{OCHHCH}}$ ,  $\text{OCHHCH} = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}}$ ,  $\text{OCHH} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}}$ ,  $\text{OCHH} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.76 MHz, 300.1 K, MeOD):  $\delta = 160.4$  (Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 134.3 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 125.2 (Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 124.4 (Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 117.1 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 116.5 (Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 70.1 ( $\text{OCH}_2$ ) ppm.

**(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-trichloracetimidat (45)**

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranose (10.8 g, 30.9 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (50 mL) gelöst, mit Trichloracetonitril (44.6 g, 309 mmol, 31.0 mL) versetzt und bei 0 °C tropfenweise DBU (1.41 g, 9.27 mmol, 1.38 mL) hinzugegeben. Anschließend wurde 15 min. bei 0 °C und weitere 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel,

Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein leicht gelblicher, fester Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 13.3 g (27.1 mmol, 88 %,  $M = 491.01 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_{10}$ ) (Lit.<sup>[143]</sup>: 88 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.56$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +47.1^\circ$  ( $c = 6.0$ , DCM).

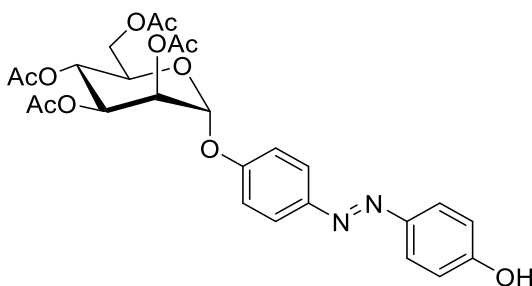
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3318, 2959, 1743, 1677, 1210, 794 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 514.00 [\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 8.78$  (s, 1H, NH), 6.28 (d,  $^3J_{1,2} = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.47 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 5.43-5.37 (m, 2H, H-3, H-4), 4.28 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.21-4.18 (m, 1H, H-5), 4.16 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 2.20, 2.08, 2.07, 2.01 (je s, 12H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.53, 169.77, 169.69, 169.59$  (4  $\text{COCH}_3$ ), 159.76 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 94.52 (CH, C-1), 90.54 ( $\text{CCl}_3$ ) 71.20 (CH, C-5), 68.78 (CH, C-3), 67.86 (CH, C-2), 65.40 (CH, C-4), 62.04 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 20.74, 20.66, 20.66, 20.58 (4  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

***E*-4-(4'-Hydroxyphenylazo)phenyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- $\alpha$ -D-mannopyranosid (**46**)**



Trichloracetimidat **45** (100 mg, 203  $\mu\text{mol}$ ) und 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**, 65.0 mg, 304  $\mu\text{mol}$ ) wurden unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (3 mL) gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit Bortrifluorid-Etherat (25  $\mu\text{L}$ , 203  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt und die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) abgebrochen. Es wurde mit Ethylacetat (10 mL) verdünnt und die Phasen separiert. Die org. Phase wurde mit Wasser (5 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Aufreinigung

erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2). Es wurde ein gelb-roter Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 59 mg (108  $\mu\text{mol}$ , 53 %,  $M = 544.17 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{11}$ ) (Lit.<sup>[82]</sup>: 41 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2):  $R_f = 0.27$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +64.1^\circ$  ( $c = 1.3$ , DCM).

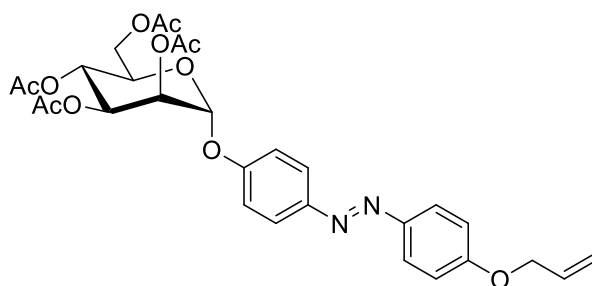
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3384, 1745, 1587, 1210, 1031, 842 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 544.17 [\text{M}]^+$ ,  $567.16 [\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $583.13 [\text{M}+\text{K}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.88\text{--}7.80$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}'$ ),  $7.21\text{--}7.16$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ),  $6.96\text{--}6.92$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}'$ ), 5.65 (s, br, 1H, OH), 5.61 (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.58 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.48 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 5.39 (t,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.30 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.12-4.07 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.22, 2.06, 2.05, 2.03 (s, je 3H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.6, 170.0, 170.0, 169.7$  (4C,  $\text{COCH}_3$ ), 158.3 (Ar- $\text{C}_{para}'$ ), 157.15 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 148.3 (Ar- $\text{C}_{ipso}'$ ), 147.0 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 124.8 (Ar- $\text{C}_{ortho}'$ ), 124.3 (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 116.7 (Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 115.8 (Ar- $\text{C}_{meta}'$ ), 95.7 (C-1), 69.4 (C-5), 69.3 (C-2), 68.8 (C-3), 65.9 (C-4), 62.1 (C-6), 20.8, 20.7, 20.7, 20.7 (4 $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

#### ***E-4-(4'-Allyloxyphenylazo)phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (47)***



Das Trichloracetimidat **45** (2.37 g, 4.81 mmol) wurde mit dem Azobenzol-Derivat **41** (1.22 g, 4.81 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (50 mL) gelöst. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde tropfenweise Bortrifluorid-Etherat (890  $\mu\text{L}$ , 7.22 mmol) hinzugegeben und 16 h gerührt ( $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{Raumtemp.}$ ). Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) gewaschen. Die wässr.



Phase wurde bis zur vollständigen Entfärbung mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der dunkelbraune Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1 → 2:1). Es wurde ein gelb-braunes, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.40 g (4.11 mmol, 85 %,  $M = 584.20 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{11}$ ) (Lit.<sup>[89]</sup>: 79 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1):  $R_f = 0.30$ .

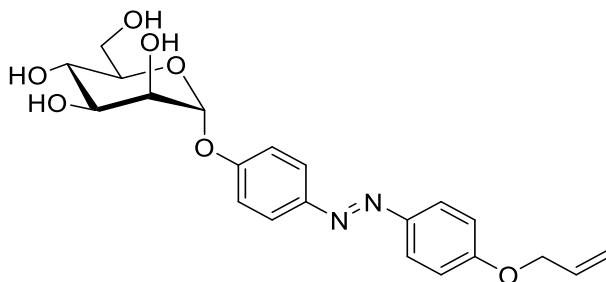
**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +77^\circ$  ( $c = 3.0$ , DCM) (Lit.<sup>[89]</sup>:  $+72.3$  ( $c = 0.3$ , DCM)).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 2945, 1743, 1692, 1597, 1496, 1364, 1212, 1027, 975, 843 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 584.24 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.91\text{--}7.85$  (m, 4H,  $\text{Ar-H}_{ortho}$ ,  $\text{Ar-H}_{ortho'}$ ),  $7.22\text{--}7.18$  (m, 2H,  $\text{Ar-H}_{meta}$ ),  $7.04\text{--}7.00$  (m, 2H,  $\text{Ar-H}_{meta'}$ ),  $6.08$  (ddt,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.3$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ),  $5.61$  (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1),  $5.58$  (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3),  $5.48$  (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2),  $5.45$  (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}'} = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}'$ ),  $5.38$  (t,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4),  $5.33$  (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}'} = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}'$ ),  $4.62$  (dt,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}', \text{OCHH}'} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.29$  (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-6),  $4.12\text{--}4.06$  (m, 1H, H-5),  $4.09$  (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'),  $2.21, 2.06, 2.05, 2.03$  (je s, 12 H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5, 170.0, 169.9, 169.7$  (4C,  $\text{COCH}_3$ ),  $160.9$  ( $\text{Ar-C}_{para'}$ ),  $157.1$  ( $\text{Ar-C}_{para}$ ),  $148.5$  ( $\text{Ar-C}_{ipso'}$ ),  $147.0$  ( $\text{Ar-C}_{ipso}$ ),  $132.8$  ( $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $124.5$  ( $\text{Ar-C}_{ortho'}$ ),  $124.2$  ( $\text{Ar-C}_{ortho}$ ),  $118.0$  ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ),  $116.7$  ( $\text{Ar-C}_{meta}$ ),  $115.0$  ( $\text{Ar-C}_{meta'}$ ),  $95.7$  (C-1),  $69.4$  (C-5),  $69.3$  (C-2),  $69.0$  ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $68.8$  (C-3),  $65.9$  (C-4),  $62.1$  (C-6),  $20.8, 20.7$  ( $4\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

***E*-4-(4'-Allyloxyphenylazo)phenyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (49)**

Das Azobenzomannosid **47** (1.33 g, 2.28 mmol) wurde in Methanol (45 mL) gelöst und anschließend mit Kaliumcarbonat (63.1 g, 457  $\mu$ mol) versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel dann i. Vak. entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Dichlormethan/Methanol, 10:1  $\rightarrow$  4:1). Es wurde ein rot-oranger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 906 mg (2.18 mmol, 95 %,  $M = 416.43 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$ ) (Lit.<sup>[89]</sup>: 95 %).

**DC** (Dichlormethan/Methanol, 10:1):  $R_f = 0.19$ .

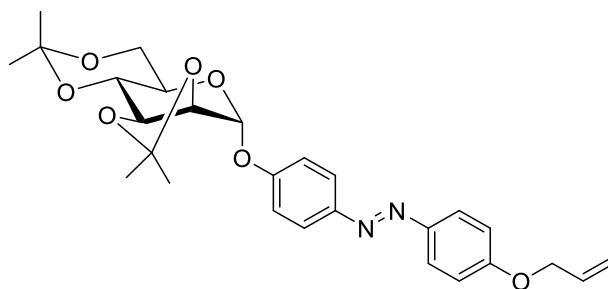
**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +63.2^\circ$  ( $c = 1.2$ , MeOH) (Lit.<sup>[89]</sup>:  $+134.0$  ( $c = 0.2$ , DMSO)).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3389, 2928, 1596, 1493, 1248, 1223, 1114, 1008, 972, 837 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 417.0 [\text{M}]^+$ ,  $439.2 [\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 299.9 K, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.87\text{--}7.79$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho'}$ ),  $7.28\text{--}7.22$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ),  $7.16\text{--}7.09$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta'}$ ),  $6.07$  (ddt,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.2$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ),  $5.51$  (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1),  $5.43$  (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}', \text{HC}=\text{CHH}'} = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ),  $5.30$  (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}', \text{HC}=\text{CHH}'} = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}'$ ),  $5.09, 4.86, 4.78$  (je s, 3H, OH)  $4.68$  (dt,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}', \text{OCHH}'} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.47$  (s, 1H, OH),  $3.86$  (dd,  $^3J_{2,3} = 2.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2),  $3.72\text{--}3.68$  (m, 1H, H-3),  $3.64\text{--}3.56$  (m, 1H, H-6),  $3.56\text{--}3.44$  (m, 2H, H-4, H-6'),  $3.42\text{--}3.39$  (m, 1H, H-5) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 299.9 K, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 161.0$  (Ar- $\text{C}_{para'}$ ),  $158.9$  (Ar- $\text{C}_{para}$ ),  $147.4$  (Ar- $\text{C}_{ipso'}$ ),  $146.7$  (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ),  $133.8$  ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ),  $124.7$  (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ),  $124.4$  (Ar- $\text{C}_{ortho'}$ ),  $118.3$  ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ),  $117.6$  (Ar- $\text{C}_{meta}$ ),  $115.7$  (Ar- $\text{C}_{meta'}$ ),  $99.2$  (C-1),  $75.7$  (C-5),  $71.09$  (C-3),  $70.4$  (C-2),  $69.0$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $67.1$  (C-4),  $61.5$  (C-6) ppm.

***E*-4-(4'-Allyloxyphenylazo)phenyl-2,3:4,6-bis-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-mannopyranosid (50)**

Das Azobenzolmannosid **49** (100 mg, 240  $\mu$ mol) wurde in Aceton (5 mL) suspendiert, mit DMP (120  $\mu$ L, 961  $\mu$ mol) und einer Spatelspitze PTSA versetzt. Es wurde 36 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) gewaschen und die wässr. Phase dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurde ein gelber, viskoser Rückstand erhalten welcher säulenchromatographisch gereinigt wurde (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1). Es wurde ein farbloser Feststoff mit leichtem Gelbstich erhalten.

**Ausbeute:** 83.0 mg (167  $\mu$ mol, 72 %,  $M = 496.56 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1):  $R_f = 0.53$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{20} = 138.0$  ( $c = 1.4$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 2989, 1598, 1582, 1497, 1456, 1382, 1217, 1132, 1086, 1000, 927, 841 \text{ cm}^{-1}$ .

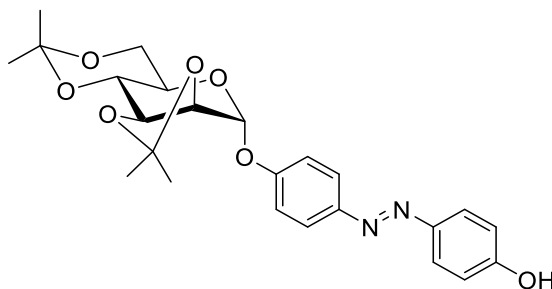
**ESI-MS**  $m/z = 497.0 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.90\text{--}7.84$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}'$ ), 7.15–7.11 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 7.04–6.99 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}'$ ), 6.09 (ddt,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.3$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.86 (s, 1H, H-1), 5.46 (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}', \text{HC}=\text{CHH}'} = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}$ ), 5.33 (dq,  $^3J_{\text{HC}=\text{CH}_2, \text{HC}=\text{CHH}'} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{HC}=\text{CHH}', \text{HC}=\text{CHH}'} = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC}=\text{CHH}'$ ), 4.63 (dt,  $^3J_{\text{OCH}_2, \text{HC}=\text{CH}_2} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{OCHH}', \text{OCHH}'} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.45 (d,  $^3J_{2,3} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.35 (dd,  $^3J_{3,4} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 3.85 (dd,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 3.82–3.69 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 1.61, 1.54, 1.44, 1.42 (je s, 12 H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 299.8 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 160.8$  (Ar- $\text{C}_{para}'$ ), 157.6 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 148.2 (Ar- $\text{C}_{ipso}'$ ), 147.1 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 132.8 ( $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 124.5 (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 124.2 (Ar- $\text{C}_{ortho}'$ ), 118.0

(HC=CH<sub>2</sub>), 116.6 (Ar-C<sub>meta</sub>), 115.0 (Ar-C<sub>meta'</sub>), 109.9 (CCH<sub>3</sub>), 99.8 (CCH<sub>3</sub>), 96.0 (C-1), 75.9 (C-2), 74.9 (C-3), 72.5 (C-4), 69.0 (OCH<sub>2</sub>), 62.5 (C-5), 61.9 (C-6), 29.0, 28.2, 26.2, 18.8 (4C, CCH<sub>3</sub>) ppm.

***E*-4-(4'-Hydroxyphenylazo)phenyl-2,3:4,6-bis-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-mannopyranosid (51)**



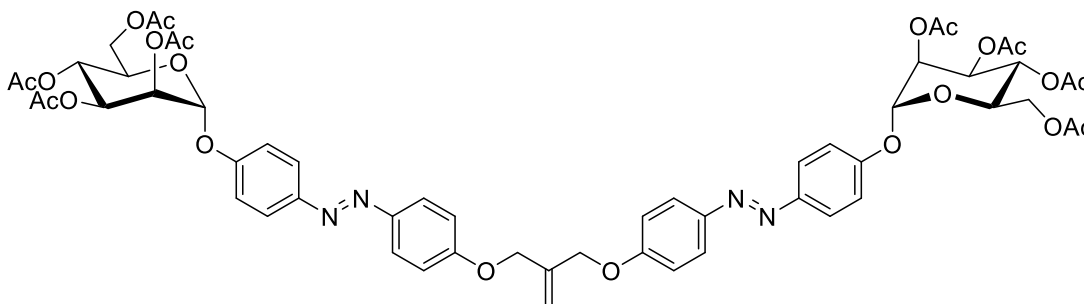
Das Azobenzolmannosid **50** (54.0 mg, 109  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (2 mL) gelöst und dreimal entgast. Anschließend wurde getrocknetes Zinkchlorid (37.1 mg, 272  $\mu$ mol) hinzugefügt und 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Es wurde TPP-Pd-Katalysator (31.5 mg, 27.3  $\mu$ mol) hinzugefügt, nochmals entgast und 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde tropfenweise Triethylsilan (70  $\mu$ L, 436  $\mu$ mol) hinzugegeben und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in wenig Ethylacetat aufgenommen, dreimal mit je 10 mL 2 N Salzsäurelösung gewaschen, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der schwarz-gelbe Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1). Es wurde ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 9.0 mg (19.7  $\mu$ mol, 18 %,  $M = 456.19 \text{ g mol}^{-1}$ , C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1):  $R_f = 0.25$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 300.1 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 7.86$  (t,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , 4H, Ar-H<sub>ortho</sub>, Ar-H<sub>ortho'</sub>), 7.17 (d,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 6.95 (d,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H<sub>meta'</sub>), 5.86 (s, 1H, H-1), 4.44 (d,  $^3J_{2,3} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.35 (dd,  $^3J_{3,4} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 3.85 (dd,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 3.82-3.69 (m, 3H, H-5, H-6, H-6'), 1.61, 1.54, 1.43, 1.42 (je s, 12 H, CCH<sub>3</sub>) ppm.

**3-[*E*-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-[*E*-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-phenylazo)phenyl]-methyl]-propen (52)**



Es wurde *E*-4-(4'-Hydroxyphenylazo)phenyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl)- $\alpha$ -D-mannopyranosid (**46**, 1.00 g, 1.84 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dimethylformamid (20 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (254 mg, 1.84 mmol) versetzt. Es wurde 5 min bei Raumtemp. gerührt, anschließend Methallyldichlorid (91.9 mg, 735  $\mu$ mol, 85  $\mu$ L) hinzugegeben und 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (200 mL) verdünnt, mit dest. Wasser (100 mL) gewaschen und die Phasen separiert. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das orange Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2). Es wurde ein fester, oranger Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 796 mg (698  $\mu$ mol, 95 %,  $M = 1141.37 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{22}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.30$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +86.5^\circ$  ( $c = 1.8$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1744, 1597, 1496, 1209, 1128, 1029, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

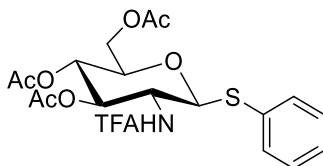
**HRESI-MS**  $m/z = 1141.3751 [\text{M}]^+$  ( $M = 1141.3733$ , ber. für  $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{22}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.91\text{--}7.85$  (m, 8H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ , Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.23–7.19 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 7.08–7.04 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 5.61 (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 2H, H-1), 5.58 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ , 2H, H-3), 5.49 (s, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.48 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 2H, H-2), 5.38 (t,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-4), 4.75 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.29 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H, H-6), 4.13–4.06 (m, 4H, H-5, H-6'), 2.21, 2.06, 2.05, 2.03 (je s,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150.92 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.5, 170.0, 170.0, 169.7$  (8C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.8 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 157.2 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 148.5 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 147.2 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 139.6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 124.6 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 124.3 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 116.8 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 116.6

(C=CH<sub>2</sub>) 115.0 (4CH, Ar-C<sub>meta</sub>'), 95.7 (2CH, C-1), 69.4 (2CH, C-5), 69.3 (2CH, C-2), 68.8 (2CH, C-3), 68.8 (CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 65.9 (2CH, C-4), 62.1 (2CH<sub>2</sub>, C-6), 20.9, 20.7 (8CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**2-Desoxy-2[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-1-thiophenyl-3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranosid (66)**



Das GlcNAc-Derivat **28** (1.00 g, 2.26 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit Thiophenol (350 µL, 3.44 µmol) versetzt. Anschließend wurde tropfenweise Bortrifluorid-Etherat (840 µL, 6.78 mmol) hinzugegeben und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit je 20 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde mit heißem Cyclohexan gewaschen, filtriert, mit kaltem Cyclohexan gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 897 mg (1.82 mmol, 81 %,  $M = 493.10 \text{ g mol}^{-1}$ , C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>10</sub>) (Lit.<sup>[139]</sup>: 92 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.60$ .

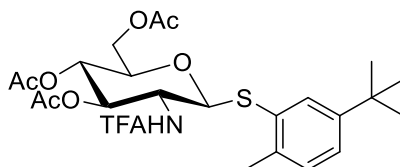
**Schmelzpunkt:** 193 °C.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -11.9^\circ$  ( $c = 10.3$  in DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3290, 1746, 1702, 1560, 1231, 1215, 1037, 689 \text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 300.1 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 7.53\text{--}7.48$  (m, 2H, Ar-H),  $7.73\text{--}7.29$  (m, 3H, Ar-H), 6.61 (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 5.25 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.06 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.80 (d,  $^3J_{1,2} = 10.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 4.24 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.19 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 4.04 (dd,  $^3J_{1,2} = 10.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 19.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 3.75 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.09, 2.01, 1.98 (je s, 9H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**(5-*tert*-Butyl-2-methylphenyl)-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-1-thio- $\beta$ -D-glucosid (67)**



Das GlcNAc-Derivat **28** (1.00 g, 2.26 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit 2-Methyl-5-*tert*-butylthiophenol (620  $\mu$ L, 3.62 mmol) versetzt. Anschließend wurde tropfenweise Bortrifluorid-Etherat (450  $\mu$ L, 3.62 mmol) hinzugegeben und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Nach einer DC-Kontrolle wurde nochmals TMSOTf (200  $\mu$ L, 1.12 mmol) hinzugefügt und weitere 19 h bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen und die wässr. Phase nochmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2). Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.06 g (18.8 mmol, 83 %,  $M = 564.18 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_8\text{S}$ ) (Lit.<sup>[144]</sup>: 93 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2):  $R_f = 0.54$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -8.7^\circ$  ( $c = 3.8$ , DCM) (Lit.<sup>[144]</sup>:  $-13.2^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3307, 2962, 1746, 1706, 1557, 1369, 1208, 1174, 1079, 1033, 912, 821 \text{ cm}^{-1}$ .

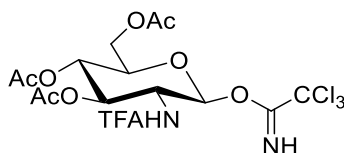
**ESI-MS**  $m/z = 564.18 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.56$  (d,  $^3J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.26 (dd,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7.14 (d,  $^3J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6.74 (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 5.26 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.09 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.75 (d,  $^3J_{1,2} = 10.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 4.27 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.17-4.09 (m, 2H, H-2, H-6'), 3.71 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.07, 2.04, 2.03 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.92 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 171.2, 170.6, 169.2$  (3C,  $\text{COCH}_3$ ), 156.9 ( $\text{COCF}_3$ ), 149.8 (Ar- $\text{CC}(\text{CH}_3)_3$ ), 137.7 (Ar- $\text{CCH}_3$ ), 130.9, 130.2, 126.0 (3CH, Ar-C), 116.7 ( $\text{CF}_3$ ), 87.2 (CH, C-1), 76.0 (CH, C-5), 73.3 (CH, C-3), 68.3 (CH, C-4), 62.3 ( $\text{CH}_2$ , C-6), 53.7

(CH, C-2), 34.4 ( $C(CH_3)_3$ ), 31.3 ( $3CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ), 31.2 ( $CH_3$ , Ar- $CH_3$ ), 20.7, 20.4, 20.2 ( $3 COCH_3$ ) ppm.

**2-Desoxy-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucoopyranosyl-trichloroacetimidat **68****



Das GlcNAc-Derivat **29** (3.25 g, 8.10 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (60 mL) gelöst und mit Trichloracetonitril (11.7 g, 81.0 mmol, 8.1 mL) versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von DBU (370 mg, 2.43 mmol, 360  $\mu$ L) bei 0 °C, wurde 16 h gerührt (0 °C  $\rightarrow$  Raumtemp.). Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein fester, bräunlicher Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 2.68 g (4.93 mmol, 61 %,  $M = 544.00 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $C_{16}H_{18}Cl_3F_3N_2O_9$ ) (Lit.<sup>[145]</sup>: 71 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.63$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +72.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3309, 1721, 1212, 1150, 1016, 798, 753, 550 \text{ cm}^{-1}$ .

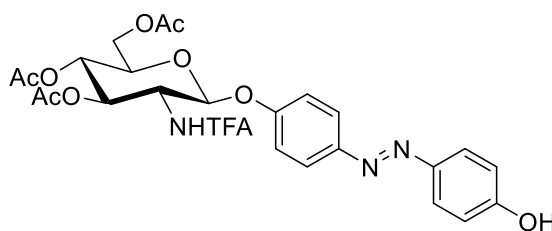
**ESI-MS**  $m/z = 566.99 [M+Na]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $CDCl_3$ , TMS):  $\delta = 8.86$  (s, 1H,  $NHCCCl_3$ ), 6.64 (d,  $^3J_{2,NH} = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $NHCCF_3$ ), 6.45 (d,  $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.38 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.29 (t,  $^3J_{3,4} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.9 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.51 (ddd,  $^3J_{2,3} = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,NHCCF_3} = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.29 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.17 – 4.11 (m, 2H, H-5, H-6'), 2.09, 2.07, 2.07 (je s, 9H,  $COCH_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.76 MHz, 299.9 K,  $CDCl_3$ , TMS):  $\delta = 171.6, 170.5, 169.1$  ( $COCH_3$ ), 160.0 ( $C=N$ ), 157.2 (d,  $J = 38.0 \text{ Hz}$ , 1C,  $COCF_3$ ), 115.3 (d,  $J = 288.1 \text{ Hz}$ , 1C,  $COCF_3$ ), 93.7 (C-1), 90.4 ( $CCl_3$ ), 70.4 (C-5), 70.3 (C-3), 66.8 (C-4), 61.2 (C-6), 52.6 (C-2), 20.6, 20.5, 20.5 (je  $COCH_3$ ) ppm.



***E*-4-(4'-Hydroxyphenylazo)phenyl-(2-desoxy-2-[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (71)**



Trichloracetimidat **68** (2.00 g, 3.68 mmol) wurde zusammen mit 4,4'-Dihydroxyazobenzol (**33**, 1.19 g, 5.52 mmol) in abs. Acetonitril (30 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit Bortrifluorid-Etherat (450  $\mu$ L, 3.68 mmol) versetzt. Nach 16 h Rühren wurde mit Ethylacetat (200 mL) verdünnt und mit je 50 mL ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein amorpher, rot-oranger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 953 mg (1.60 mmol, 43 %,  $M = 597.16 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.28$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +12.9^\circ$  ( $c = 4.5$ , DCM).

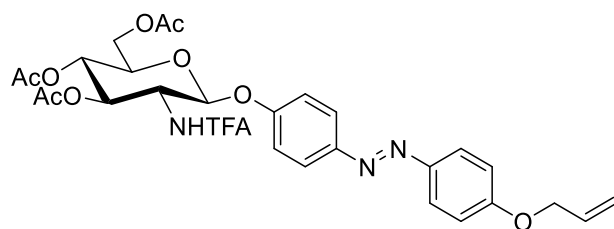
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3307, 1750, 1707, 1597, 1500, 1376, 1213, 1182, 1077, 1032, 844 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 620.3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.85\text{--}7.81$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho'}$ ), 7.09–7.04 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 6.96–6.91 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta'}$ ), 6.81 (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 5.39 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.27 (d,  $^3J_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.18 (t,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.37–4.29 (m, 2H, H-2, H-6), 4.21 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 3.94 (ddd,  $^3J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.10, 2.07, 2.06 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.0 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.6, 170.3, 169.4$  (3C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.3 (Ar- $\text{C}_{para'}$ ), 158.5 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 148.7 (Ar- $\text{C}_{ipso'}$ ), 146.1 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 124.7 (2CH, Ar- $\text{C}_{ortho'}$ ), 123.9 (2CH, Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 117.1 (2CH, Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 115.9 (2CH, Ar- $\text{C}_{meta'}$ ), 98.6 (C-1), 72.1 (C-3), 72.0 (C-5), 68.6 (C-4), 62.1 (C-6), 54.0 (C-2), 20.7, 20.6, 20.4 (3 $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

***E*-4-(4'-Allyloxyphenylazo)phenyl-(2-desoxy-2[(2,2,2-trifluoracetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl)- $\beta$ -D-glucopyranosid (72)**



Trichloracetimidat **68** (128 mg, 236  $\mu$ mol) und Azobenzolderivat **41** (20 mg, 78.7  $\mu$ mol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit Bortrifluorid-Etherat (29  $\mu$ L, 236  $\mu$ mol) versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemp. gerührt, mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt, mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (20 mL) entsäuert und die Phasen separiert. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. der gelbe Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1). Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

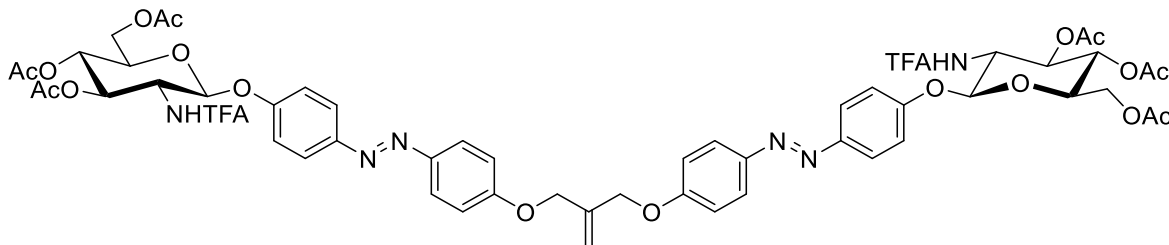
**Ausbeute:** 15 mg (23.5  $\mu$ mol, 30 %,  $M = 637.19 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.43$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.83\text{--}7.75$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}'$ ), 7.04-7.00 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 6.97-6.93 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}'$ ), 6.75 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 6.01 (ddt,  $^3J_{HC=CH_2, HC=CHH'} = 17.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{HC=CH_2, HC=CHH''} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{OCH_2, HC=CH_2} = 5.3$ , 1H,  $\text{HC=CH}_2$ ), 5.38 (dq,  $^3J_{HC=CH_2, HC=CHH'} = 17.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{HC=CHH', HC=CHH''} = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC=CHH}'$ ), 5.31 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.26 (dq,  $^3J_{HC=CH_2, HC=CHH''} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{HC=CHH', HC=CHH''} = 1.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HC=CHH}''$ ), 5.21 (d,  $^3J_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.12 (t,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.55 (dt,  $^3J_{OCH_2, HC=CH_2} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{OCHH', OCHH''} = 1.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.31-4.26 (m, 1H, H-2), 4.25 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 4.14 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 3.88 (ddd,  $^3J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.03, 2.01, 2.00 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.6$ , 170.6, 169.3 (3C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.3 (Ar- $\text{C}_{para}'$ ), 158.2 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 148.9 (Ar- $\text{C}_{ipso}'$ ), 147.0 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 132.8 ( $\text{CH=CH}_2$ ), 124.6 (2CH, Ar- $\text{C}_{ortho}'$ ), 124.2 (2CH, Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 118.1 ( $\text{C=CH}_2$ ), 117.2 (2CH, Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 115.0 (2CH, Ar- $\text{C}_{meta}'$ ), 98.6 (C-1), 72.4 (C-5), 71.4 (C-3), 69.0 ( $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$ ), 68.1 (C-4), 62.0 (C-6), 54.7 (C-2), 20.7, 20.6, 20.4 (3 $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**3-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-[E-4'-(((2-deoxy-2[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-phenylazo)phenyl)-methyl]-propen (74)**



Das Azobenzolglycosid **71** (500 mg, 837  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dimethylformamid (10 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (116 mg, 837  $\mu$ mol) versetzt. Es wurde 5 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend Methallyldichlorid (41.9 mg, 335  $\mu$ mol, 39  $\mu$ L) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei 60 °C gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mit dest. Wasser gewaschen. Die wässr. Phase wurde bis zur Entfärbung mit Dichlormethan gewaschen und die verinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel i. Vak. aus dem Filtrat entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein hochviskoses, gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 276 mg (221  $\mu$ mol, 68 %,  $M = 1247.34 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{20}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.16$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -17.8^\circ$  ( $c = 2.7$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3315, 1745, 1705, 1597, 1496, 1211, 1179, 1033, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

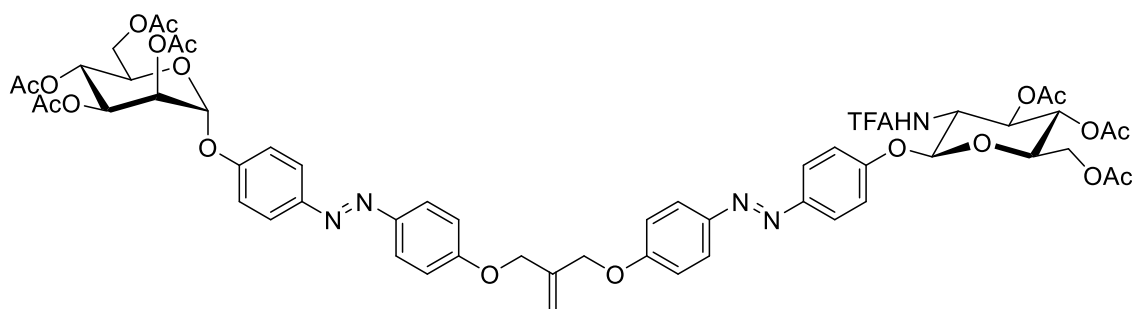
**HRESI-MS**  $m/z = 1247.3502 [M]^+$  ( $M = 1247.3487$ , ber. für  $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{20}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ , TMS):  $\delta = 8.86$  (d,  $^3J_{\text{NH},2} = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H, NH), 7.91-7.80 (m, 8H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ , Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.13-7.07 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 7.07-7.00 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 5.49 (s, 2H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.42 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 9.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-3), 5.37 (d,  $^3J_{1,2} = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-1), 5.14 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ , 2H, H-4), 4.75 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.44-4.37 (m, 2H, H-2), 4.31 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H, H-6), 4.19 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-6'), 3.93 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-5), 2.10, 2.06, 2.03 (je s, 18H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ , TMS):  $\delta = 170.6, 170.4, 169.4$  (6C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.7 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 158.7 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 148.6 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 147.1 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ),

139.5 (C=CH<sub>2</sub>), 124.5 (4CH, Ar-C<sub>ortho</sub>'), 123.8 (4CH, Ar-C<sub>ortho</sub>), 117.2 (4CH, Ar-C<sub>meta</sub>), 115.0 (4CH, Ar-C<sub>meta</sub>'), 98.5 (2CH, C-1), 72.0 (2CH, C-3), 72.0 (2CH, C-5), 68.7 (4CH, CH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 68.6 (2CH, C-4), 62.1 (2CH, C-6), 54.1 (2CH, C-2), 20.7, 20.6, 20.4 (6CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**3-[*E*-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-[*E*-4'-(((2-desoxy-2[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-phenylazo)phenyl)-methyl]-propen (75)**



Das Azobenzolglycosid **71** (260 mg, 436  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dimethylformamid (10 mL) gelöst, mit Kaliumcarbonat (67.0 mg, 484  $\mu$ mol) versetzt und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das einfach substituierte MDC-Derivat **76** (276 mg, 436  $\mu$ mol) gelöst in 7.5 mL abs. Dimethylformamid hinzugegeben und 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Erkalten der Lösung wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt, mit Wasser (20 mL) gewaschen, die Phasen separiert und die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2  $\rightarrow$  1:1). Es wurde ein gelb-oranger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 416 mg (349  $\mu$ mol, 80 %,  $M = 1194.3610 \text{ g mol}^{-1}$ , C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>21</sub>).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.27$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +29.8^\circ$  ( $c = 3.8$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1744, 1597, 1496, 1367, 1209, 1147, 1033, 839 \text{ cm}^{-1}$ .

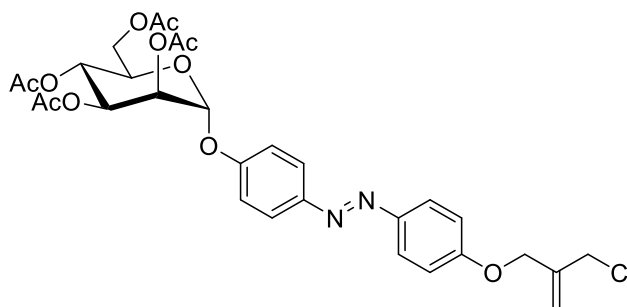
**HRESI-MS**  $m/z = 1194.3626 [M]^+$  ( $M = 1194.3610$ , ber. für C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>21</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 300.1 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta = 7.91\text{--}7.82$  (m, 8H, Ar-H),  $7.22\text{--}7.17$  (m, 2H, Ar-H),  $7.10\text{--}7.06$  (m, 2H, Ar-H),  $7.06\text{--}7.02$  (m, 4H, Ar-H), 6.71 (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H,

NH), 5.60 (d,  $^3J_{1',2'} = 1.7$  Hz, 1H, H-1'), 5.58 (dd,  $^3J_{3',4'} = 10.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 3.5$  Hz, 1H, H-3'), 5.50-5.47 (m, 3H, H-2', C=CH<sub>2</sub>), 5.41-5.36 (m, 2H, H-3, H-4'), 5.29 (d,  $^3J_{1,2} = 8.2$  Hz, 1H, H-1), 5.19 (t,  $^3J_{3,4} = 9.5$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.5$  Hz, 1H, H-4), 4.75, 4.74 (je s, 4H, OCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 4.36-4.26 (m, 3H, H-2, H-6a, H-6a'), 4.21 (dd,  $^2J_{6a',6b'} = 12.3$  Hz,  $^3J_{5',6b'} = 2.5$  Hz, 1H, H-6b'), 4.12-4.04 (m, 2H, H-5', H-6b), 3.94 (ddd,  $^3J_{4,5} = 9.5$  Hz,  $^3J_{5,6a} = 5.6$  Hz,  $^3J_{5,6b} = 2.6$  Hz, 1H, H-5), 2.22, 2.10, 2.07, 2.07, 2.06, 2.04, 2.02 (je s, 21H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150.92 MHz, 300.0 K, CDCl<sub>3</sub>, TMS):  $\delta$  = 171.0, 170.6, 170.0, 169.7, 169.2 (7C, COCH<sub>3</sub>), 160.8, 160.7 (2C, Ar-C<sub>para'</sub>), 158.3, 158.2 (2C, Ar-C<sub>para</sub>), 157.2 (COCF<sub>3</sub>), 148.8, 148.5 (2C, Ar-C<sub>ipso'</sub>), 147.2, 147.1 (2C, Ar-C<sub>ipso</sub>), 139.6 (C=CH<sub>2</sub>), 124.9, 124.6 (4CH, Ar-C<sub>ortho'</sub>), 124.6, 124.3 (4CH, Ar-C<sub>ortho</sub>), 117.2, 116.7 (4CH, Ar-C<sub>meta</sub>), 116.6 (C=CH<sub>2</sub>), 115.8 (CF<sub>3</sub>), 115.1, 115.0 (4CH, Ar-C<sub>meta'</sub>), 98.5 (CH, C-1), 95.7 (CH, C-1'), 72.4 (CH, C-5), 71.3 (CH, C-3), 69.4 (CH, C-5'), 69.3 (CH, C-2'), 68.9 (CH, C-3'), 68.8 (2CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 68.1 (CH, C-4), 65.9 (CH, C-4'), 62.1, 62.0 (2CH<sub>2</sub>, C-6, C-6'), 54.8 (CH, C-2), 21.1, 20.9, 20.7, 20.6, 20.4 (7CH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>) ppm.

### 3-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-chlormethylpropen (76)



Azobenzolmannosid **46** (100 mg, 184  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dimethylformamid (10 mL) gelöst und bei Raumtemp. mit Kaliumcarbonat (13.0 mg, 92.0  $\mu$ mol) versetzt. Nach 5 min. Rühren wurde Methallyldichlorid (110  $\mu$ L, 919  $\mu$ mol) hinzugefügt und 15 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2). Es wurde ein oranges, hochviskoses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 95.0 mg (150  $\mu\text{mol}$ , 82 %,  $M = 633.18 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_{11}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.58$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +75.7^\circ$  ( $c = 2.4$ , DCM).

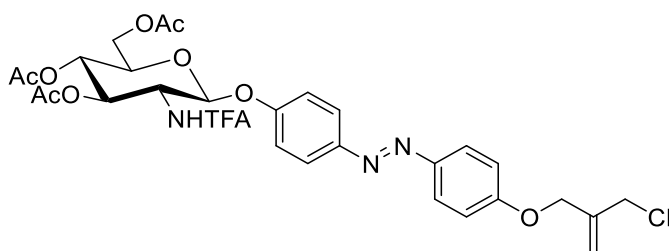
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1744, 1597, 1496, 1367, 1209, 1126, 1028, 979, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

**MALDI-MS**  $m/z = 633.3 [\text{M}]^+$ ,  $655.3 [\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $671.3 [\text{M}+\text{K}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.91\text{--}7.85$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}'$ ),  $7.23\text{--}7.18$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ),  $7.06\text{--}7.02$  (m, 2H, Ar- $\text{H}_{meta}'$ ),  $5.61$  (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-1),  $5.58$  (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 3.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-3),  $5.48$  (dd,  $^3J_{2,3} = 3.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-2),  $5.43\text{--}5.36$  (m, 3H, H-4, C=CH<sub>2</sub>),  $4.72$  (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>),  $4.29$  (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-6),  $4.21$  (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl),  $4.15\text{--}4.05$  (m, 2H, H-5, H-6'),  $2.21, 2.06, 2.04, 2.03$  (je s, 12H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.76 MHz, 299.8 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 169.5, 168.9, 168.9, 168.7$  (4 COCH<sub>3</sub>),  $159.6$  (Ar-C<sub>para'</sub>),  $156.2$  (Ar-C<sub>para</sub>),  $147.5$  (Ar-C<sub>ipso'</sub>),  $146.2$  (Ar-C<sub>ipso</sub>),  $139.4$  (C=CH<sub>2</sub>),  $123.6$  (Ar-C<sub>ortho'</sub>),  $123.3$  (Ar-C<sub>ortho</sub>),  $116.8$  (C=CH<sub>2</sub>),  $115.7$  (Ar-C<sub>meta</sub>),  $114.0$  (Ar-C<sub>meta'</sub>),  $94.7$  (C-1),  $68.4$  (C-5),  $68.3$  (C-3),  $67.8$  (C-2),  $67.2$  (C-6),  $64.9$  (C-4),  $61.1$  (OCH<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>),  $44.0$  (CH<sub>2</sub>Cl),  $20.0, 19.9, 19.7, 19.7$  (4 COCH<sub>3</sub>) ppm.

### 3-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-(chloromethyl)-propen (**77**)



Das Azobenzolglycosid **71** (100 mg, 167  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dimethylformamid (3 mL) gelöst und mit Kaliumcarbonat (23.0 mg, 167  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 5 min. Rühren bei Raumtemp. wurde Methallyldichlorid (209 mg, 1.67 mmol, 200  $\mu\text{L}$ ) zugetropft und 16 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen und mit dest. Wasser gewaschen. Die Phasen wurden separiert und die wässr. Phase dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein hellgelber, amorpher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 96.0 mg (140  $\mu\text{mol}$ , 43 %,  $M = 685.17 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{10}$ ).

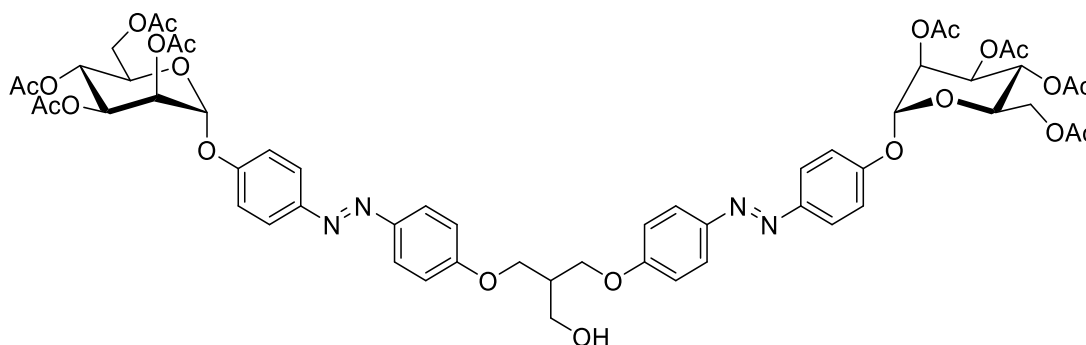
**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.48$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +16.7^\circ$  ( $c = 4.1$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3302, 1743, 1707, 1597, 1498, 1368, 1210, 1177, 1075, 1031, 842 \text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.91\text{--}7.83$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho'}$ ), 7.11-7.00 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}$ , Ar- $\text{H}_{meta'}$ ), 6.64 (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H, NH), 5.42 (d,  $^2J_{\text{C}=\text{CHH}, \text{C}=\text{CHH}} = 13.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.38 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 5.28 (d,  $^3J_{1,2} = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-1), 5.19 (t,  $^3J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 4.72 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.36-4.29 (m, 2H, H-2, H-6), 4.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.22 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 3.94 (ddd,  $^3J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.10, 2.08, 2.07 (je s, 9H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**3-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-phenylazo)phenyl)-methyl]-propan-1-ol (78)**



Homodivalentes Azobenzolmannosid **52** (500 mg, 438  $\mu\text{mol}$ ) in abs. Tetrahydrofuran (15 mL) gelöst und bei Raumtemp. mit einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in Tetrahydrofuran (1.75 mL, 877  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Es wurde 4 h bei 60  $^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend bei 0  $^\circ\text{C}$  3 M Natriumacetat-Lösung in Wasser (1.75 mL), sowie 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung (1.75 mL) hinzugefügt. Es wurde 16 h gerührt (0  $^\circ\text{C} \rightarrow$  Raumtemp.) und anschließend die wässr. Phase mit Kaliumcarbonat ausgesalzen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2) und es wurde ein fester, oranger Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 221 mg (191  $\mu\text{mol}$ , 44 %,  $M = 1159.11 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{23}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2):  $R_f = 0.38$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = + 83.4^\circ$  ( $c = 1.5$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1744, 1596, 1497, 1367, 1213, 1127, 1030, 980, 841 \text{ cm}^{-1}$ .

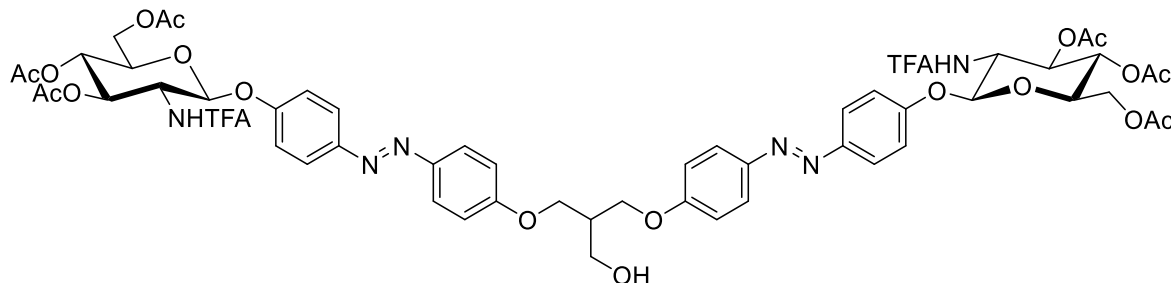
**ESI-MS:**  $m/z = 1159.2 [\text{M}]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.91\text{-}7.84$  (m, 8H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}'$ ),  $7.22\text{-}7.18$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}'$ ),  $7.08\text{-}7.02$  (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ),  $5.61$  (d,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 2H, H-1),  $5.58$  (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ , 2H, H-3),  $5.48$  (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{1,2} = 1.8 \text{ Hz}$ , 2H, H-2),  $5.38$  (t,  $^3J_{3,4} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-4),  $4.30$  (d,  $^3J_{\text{ArOCH}_2, \text{CH}(\text{CH}_2)_3} = 5.8 \text{ Hz}$ , 4H, ArOCH<sub>2</sub>),  $4.29$  (dd,  $^2J_{6,6'} = 11.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.7 \text{ Hz}$ , 2H, H-6),  $4.13\text{-}4.06$  (m, 4H, H-5, H-6'),  $4.02$  (d,  $^3J_{\text{CH}(\text{CH}_2)_3, \text{CH}_2\text{OH}} = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>OH),  $2.62$  (dt,  $^3J_{\text{ArOCHH}, \text{CH}(\text{CH}_2)_3} = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{ArOCHH}, \text{CH}(\text{CH}_2)_3} = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),  $2.21, 2.06, 2.05, 2.03$  (je s, 24H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.5, 170.0, 169.9, 169.7$  (8C, COCH<sub>3</sub>),  $160.9$  (2C, Ar- $\text{C}_{para}'$ ),  $157.2$  (2C, Ar- $\text{C}_{para}$ ),  $148.5$  (2C, Ar- $\text{C}_{ipso}'$ ),  $147.2$  (2C, Ar- $\text{C}_{ipso}$ ),  $124.6$  (2C, Ar- $\text{C}_{ortho}'$ ),  $124.3$  (2C, Ar- $\text{C}_{ortho}$ ),  $116.7$  (2C, Ar- $\text{C}_{meta}'$ ),  $114.8$  (2C, Ar- $\text{C}_{meta}$ ),  $95.7$  (2C, C-1),  $69.4$  (2C, C-5),  $69.3$  (2C, C-2),  $68.8$  (2C, C-3),  $66.6$  (2C, ArOCH<sub>2</sub>),  $65.9$  (2C, C-4),  $62.1$  (2C, C-6),  $61.6$  (CH<sub>2</sub>OH),  $41.2$  (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),  $20.9, 20.7, 20.7, 20.7$  (8C, COCH<sub>3</sub>) ppm.



**3-[E-4'-((2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)phenylazo)phenyl]-2-[E-4'-(((2-deoxy-2[(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-phenyl-azo)phenyl)-methyl]-propan-1-ol (79)**



Der homodivalente GlcNAc-Cluster **74** (227 mg, 182  $\mu$ mol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Tetrahydrofuran (8 mL) gelöst und bei Raumtemp. tropfenweise mit einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in Tetrahydrofuran (730  $\mu$ L, 364  $\mu$ mol) versetzt und 4 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit einer 3 M Natriumacetat-Lösung in H<sub>2</sub>O (730  $\mu$ L) versetzt, 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung (730  $\mu$ L) hinzugefügt und 16 h gerührt (0 °C  $\rightarrow$  Raumtemp.). Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Kaliumcarbonat ausgesalzen, die Phasen separiert und die wässr. Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2  $\rightarrow$  1:3) Es wurde ein oranger, amorpher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 111 mg (87.8  $\mu$ mol, 48 %, M = 1265.35  $\text{g mol}^{-1}$ , C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>21</sub>).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.21.

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -18.0^\circ$  (c = 3.0, DCM).

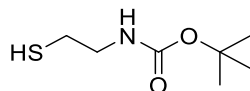
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 2165, 1745, 1597, 1497, 1369, 1212, 1033, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

**HRESI-MS** m/z = 1265.3611 [M]<sup>+</sup> (M = 1265.3593, ber. für C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>21</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.8 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.80$  (d,  $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H, NH), 7.89-7.82 (m, 8H, Ar-H<sub>ortho</sub>, Ar-H<sub>ortho'</sub>), 7.24-7.11 (m, 8H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>meta'</sub>), 5.53 (d,  $^3J_{1,2} = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-1), 5.31 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$ , 2H, H-3), 5.04 (t,  $^3J_{3,4} = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.6 \text{ Hz}$ , 2H, H-4), 4.85 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{OH},\text{OH}} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{CH}_2\text{OH},\text{OH}} = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H, OH), 4.29-4.08 (m, 12H, H-2, H-5, H-6, H-6', CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>OH), 3.70 (t,  $^3J_{\text{CH}_2\text{OH},\text{OH}} = 5.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{CH}_2\text{OH},\text{OH}} = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.45 (m<sub>c</sub>, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 2.03, 2.02, 1.96 (je s, 18H, COCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.77 MHz, 299.8 K,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 170.5, 170.1, 169.8 (6  $\text{COCH}_3$ ), 161.6 (Ar- $\text{C}_{para'}$ ), 158.7 (Ar- $\text{C}_{para}$ ), 148.1 (Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 146.6 (Ar- $\text{C}_{ipso'}$ ), 124.9 (Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 124.5 (Ar- $\text{C}_{ortho'}$ ), 117.4 (Ar- $\text{C}_{meta'}$ ), 115.6 (Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 97.4 (C-1), 72.2 (C-3), 71.7 (C-5), 68.5 (C-4), 66.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 62.0 (C-6), 58.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 54.2 (C-2), 41.7 ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 21.0, 20.9, 20.6 (6  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

### ***N*-tert-Butoxycarbonyl-cysteamin (81)**



Cysteamin (1.00 g, 13.0 mmol) wurde 30 min. i. Vak. getrocknet und unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (13 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde anschließend Di-*tert*-Butyldicarbonat (2.8 mL, 13.0 mmol) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemp. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und Ethylacetat (50 mL) versetzt und die Phasen separiert. Die wässr. Phase wurde mit 50 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1). Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 1.89 g (10.7 mmol, 82 %,  $M = 177.08 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ ) (Lit.<sup>[117]</sup>: 91 %).

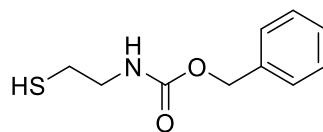
**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:1):  $R_f = 0.51$ .

**IR** (ATR-IR)  $\nu$  = 3353, 2977, 2932, 1686, 1510, 1365, 1250, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

**EI-MS**  $m/z$  = 193.07  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (500.13 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.91 (s, 1H, NH), 3.30 (d,  $^3J_{\text{HNCH}_2, \text{HSCH}_2} = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{HNCH}_2$ ), 2.64 (dd,  $^2J_{\text{HSCHH}', \text{HNCHH}'} = 14$ . Hz,  $^3J_{\text{HNCH}_2, \text{HSCH}_2} = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{HSCH}_2$ ), 1.34 (t,  $^3J_{\text{HSCHH}', \text{SH}} = 8.5$  Hz,  $^3J_{\text{HSCHH}', \text{SH}} = 8.5$  Hz, 1H, SH) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 155.7 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ), 79.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43.6 ( $\text{HNCH}_2$ ), 28.4 (3  $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{HSCH}_2$ ) ppm.

**N-Benzylloxycarbonyl-cysteamin (82)**

Cysteamin-Hydrochlorid (3.00 g, 26.4 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (24 mL) gelöst und bei 0 °C mit DIPEA (10.3 mL, 60.7 mmol) versetzt. Nach 5 min. Rühren bei 0 °C wurde Trimethylsilylchlorid (4.37 mL, 34.3 mmol) hinzugefügt und weiter 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Carboxybenzoyl-Chlorid (3.77 mL, 26.4 mmol), gelöst in 9 mL abs. Acetonitril, versetzt, DIPEA (2.00 mL, 11.8 mmol) hinzugefügt, 30 min bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde Eiswasser (200 mL) hinzugegeben und dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 50 mL dest. Wasser, 2 N Salzsäure-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das farblose Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2). Es wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten, die bei Raumtemp. zu einem farblosen Feststoff auskristallisierte.

**Ausbeute:** 4.68 g (22.2 mmol, 84 %,  $M = 211.07 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ ) (Lit.<sup>[146]</sup>: 53 %).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 3:2):  $R_f = 0.50$ .

**Schmelzpunkt:** 44 °C (Lit.<sup>[146]</sup>: 44 °C).

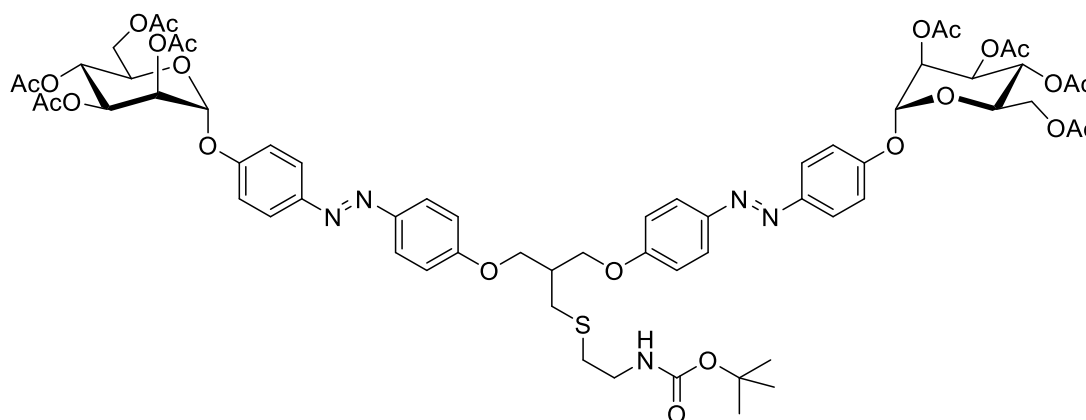
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3309, 3061, 2940, 2548, 1684, 1534, 1453, 1266, 1235, 1137, 984, 744, 694 \text{ cm}^{-1}$ .

**EI-MS**  $m/z = 211.07 [\text{M}]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.13 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 7.41\text{-}7.28$  (m, 5H, Ar-H), 5.14 (s, 1H, NH), 5.11 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.28 (dd,  $^2J_{\text{HNCHH}',\text{HNCHH}'} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HNCH}_2,\text{HSCH}_2} = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{HNCH}_2$ ), 2.67 (dd,  $^2J_{\text{HSCHH}',\text{HNCHH}'} = 14.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HNCH}_2,\text{HSCH}_2} = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{HSCH}_2$ ), 1.35 (t,  $^3J_{\text{HSCHH}',\text{SH}} = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HSCHH}',\text{SH}} = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, SH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.77 MHz, 300.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 156.2$  ( $\text{NHC=O}$ ), 136.4 ( $\text{Ar-C}_{\text{ipso}}$ ), 128.6, 128.2, 128.1 (3  $\text{Ar-C}_{\text{ortho}}$ ,  $\text{Ar-C}_{\text{meta}}$ ,  $\text{Ar-C}_{\text{para}}$ ), 66.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 44.0 ( $\text{HNCH}_2$ ), 25.0 ( $\text{HSCH}_2$ ) ppm.

**Divalentes Glycodendron(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-*S*-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-ethylamin **83****



Der divalente Cluster **52** (108 mg, 94.3  $\mu$ mol) wurde mit dem Cysteamin-Derivat **81** (167 mg, 943  $\mu$ mol) unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dioxan (5 mL) gelöst und die Lösung 1 h mit Stickstoff entgast. Anschließend wurde auf 60 °C erwärmt und eine Spatelspitze AIBN hinzugefügt. Es wurde 16 h bei 60 °C gerührt, erneut eine Spatelspitze AIBN hinzugegeben und 24 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein fester, oranger Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 50.0 mg (38.0  $\mu$ mol, 40 %,  $M = 1318.45$  g/mol,  $C_{63}H_{75}N_5O_{24}S$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.22$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +81.7^\circ$  ( $c = 1.9$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 2951, 1744, 1597, 1582, 1496, 1366, 1209, 1029, 840$   $\text{cm}^{-1}$ .

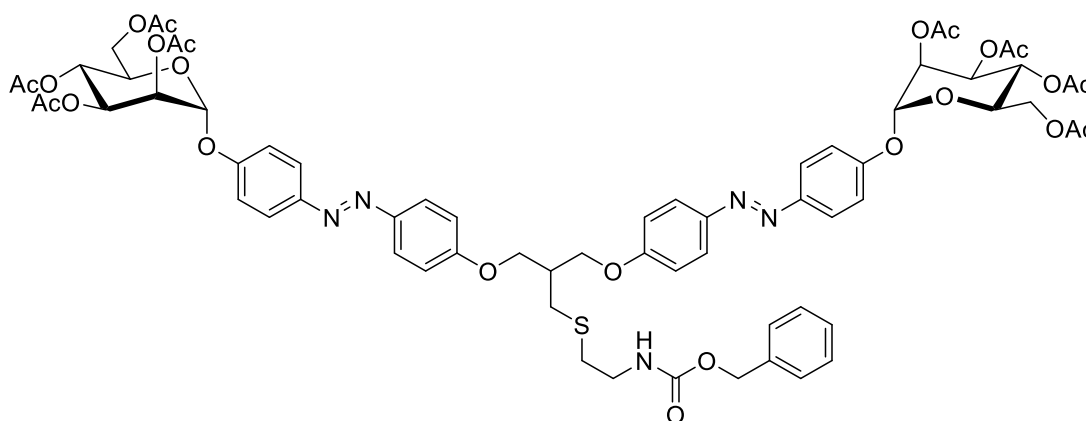
**MALDI-MS**  $m/z = 1357.50$   $[M+K]^+$ .

**HRESI-MS**  $m/z = 1318.4574$   $[M]^+$  ( $M = 1318.4556$ , ber. für  $C_{66}H_{73}N_5O_{24}S$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 299.1 K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90\text{--}7.85$  (m, 8H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho'}$ ), 7.23–7.19 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta'}$ ), 7.06–7.02 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 5.61 (d,  $^3J_{1,2} = 1.7$  Hz, 2H, H-1), 5.58 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0$  Hz,  $^3J_{2,3} = 3.6$  Hz, 2H, H-3), 5.48 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.6$  Hz,  $^3J_{1,2} = 1.8$  Hz, 2H, H-2), 5.38 (t,  $^3J_{3,4} = 10.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = 10.0$  Hz, 2H, H-4), 4.74 (s, 2H, OCHHCH), 4.32–4.23 (4H, OCHHCH, H-6), 4.12–4.06 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.35 (d,  $^3J_{CHCH_2S, CHCH_2S} = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 2.89 (d,  $^3J_{SCH_2CH_2, SCH_2CH_2} = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.69 (d,  $^3J_{SCH_2CH_2, SCH_2CH_2} = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{SCHCH}_2$ ), 2.61–2.55 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 2.21, 2.06, 2.04, 2.03 (je s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.76 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 170.5, 169.9, 169.7 (8C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.9 (2C, Ar- $\text{C}_{para}$ ), 157.2 (2C, Ar- $\text{C}_{para}$ ), 155.7 ( $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ) 148.5 (2C, Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 147.2 (2C, Ar- $\text{C}_{ipso}$ ), 124.6 (4CH, Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 124.2 (4CH, Ar- $\text{C}_{ortho}$ ), 116.7 (4CH, Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 114.8 (4CH, Ar- $\text{C}_{meta}$ ), 95.7 (2CH, C-1), 69.4 (2CH, C-5), 69.3 (2CH, C-2), 68.8 (2CH, C-3), 68.7 ( $2\text{CH}_2$ ,  $\text{ArOCH}_2$ ) 67.2 ( $2\text{CH}_2$ ,  $\text{ArOCH}_2$ ), 65.9 (2CH, C-4), 62.1 ( $2\text{CH}_2$ , C-6), 39.8 (CH,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 39.3 (CH,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ) 33.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.9, 20.7 ( $8\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**Divalentes Glycodendron(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-*S*-(*N*-benzyloxycarbonyl)-ethylamin **84****



Azobenzolmannosid **52** (406 mg, 356  $\mu\text{mol}$ ) wurde mit dem Cysteamin-Derivat **82** (751 mg, 3.56 mmol) unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dioxan (11 mL) gelöst und die Lösung 30 min. mit Stickstoff entgast. Anschließend wurde auf 60 °C erwärmt und eine Spatelspitze AIBN hinzugefügt. Es wurde 16 h bei 60 °C gerührt, nach dem Abkühlen i. Vak. eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1). Es wurde ein fester, oranger Schaum erhalten.

**Ausbeute:** 353 mg (261  $\mu\text{mol}$ , 73 %,  $M = 1352.44 \text{ g/mol}$ ,  $\text{C}_{66}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_{24}\text{S}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1):  $R_f = 0.19$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = +72.7^\circ$  ( $c = 4.0$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1745, 1597, 1497, 1367, 1213, 1127, 1029, 979, 841 \text{ cm}^{-1}$ .

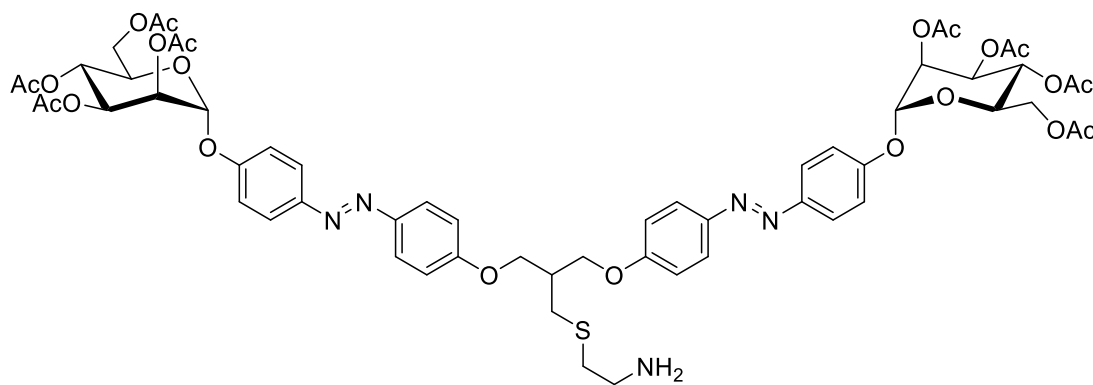
**HRESI-MS**  $m/z = 1352.4421$   $[\text{M}]^+$  ( $M = 1352.4400$ , ber. für  $\text{C}_{66}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_{24}\text{S}$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR** (500.13 MHz, 299.1 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  = 7.90-7.85 (m, 8H, Ar- $\text{H}_{ortho}$ , Ar- $\text{H}_{ortho}$ ), 7.37-7.28 (m, 5H, Ar- $\text{H}_{Cbz}$ ), 7.23-7.18 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 7.05-7.00 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{meta}$ ), 5.61 (d,

$^3J_{1,2} = 1.7$  Hz, 2H, H-1), 5.58 (dd,  $^3J_{3,4} = 10.0$  Hz,  $^3J_{2,3} = 3.5$  Hz, 2H, H-3), 5.48 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5$  Hz,  $^3J_{1,2} = 1.8$  Hz, 2H, H-2), 5.38 (t,  $^3J_{3,4} = 10.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = 10.0$  Hz, 2H, H-4), 5.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{ArCbz}$ ), 4.29 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.6$  Hz, 2H, H-6), 4.27-4.21 (m, 4H,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}$ ), 4.14-4.06 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.43 (dd,  $^2J_{\text{CHHNH},\text{CHHNH}} = 12.1$  Hz,  $^3J_{\text{SCH}_2\text{CH}_2,\text{CH}_2\text{NH}} = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.89 (d,  $^3J_{\text{CHCH}_2\text{S},\text{CHCH}_2\text{S}} = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 2.72 (t,  $^3J_{\text{SCH}_2,\text{CHHNH}} = 6.2$  Hz,  $^3J_{\text{SCH}_2,\text{CHHNH}} = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.59-2.55 (m, 1H,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}$ ), 2.21, 2.06, 2.05, 2.03 (je s,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.76 MHz, 299.9 K,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta = 170.5$ , 170.0, 169.9, 169.7 (8C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.9 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ '), 157.2 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 148.5 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ '), 147.2 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 136.4 (Ar- $\text{C}_{\text{ipso-Cbz}}$ ), 128.5 (2CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta-Cbz}}$ ), 128.2 (Ar- $\text{C}_{\text{para-Cbz}}$ ), 128.1 (2CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho-Cbz}}$ ), 124.6 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ '), 124.3 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 116.7 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 114.8 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ '), 95.7 (2CH, C-1), 69.4 (2CH, C-5), 69.3 (2CH, C-2), 68.8 (2CH, C-3), 67.2 (2CH<sub>2</sub>,  $\text{ArOCH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2\text{ArCbz}$ ) 65.9 (2CH, C-4), 62.1 (2CH<sub>2</sub>, C-6), 40.1 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 39.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ ), 32.9 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CHCH}_2\text{S}$ ) 20.9, 20.7 (8CH<sub>3</sub>,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

### Divalentes Glycodendron(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-*S*-ethylamin **85**



Die divalente Verbindung **84** (100 mg, 74.0  $\mu\text{mol}$ ) wurde in abs. Acetonitril (5 mL) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei  $-5^\circ\text{C}$  mit Chlortrimethylsilan (14  $\mu\text{L}$ , 96.2  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Es wurde 45 min. gerührt und erneut Chlortrimethylsilan (14  $\mu\text{L}$ , 96.2  $\mu\text{mol}$ ) hinzugefügt. Es wurde 30 min. bei  $-5^\circ\text{C}$  gerührt und mit Methanol (5 mL) verdünnt. Es wurde 15 min. bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Ethylacetat/Methanol, 5:1). Es wurde ein tiefroter Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 90.0 mg (73.9  $\mu\text{mol}$ , quant.,  $M = 1218.40$  g/mol,  $\text{C}_{58}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{22}\text{S}$ ).

**DC** (Ethylacetat/Methanol, 1:1):  $R_f = 0.43$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -11.0^\circ$  ( $c = 1.6$ , DCM).

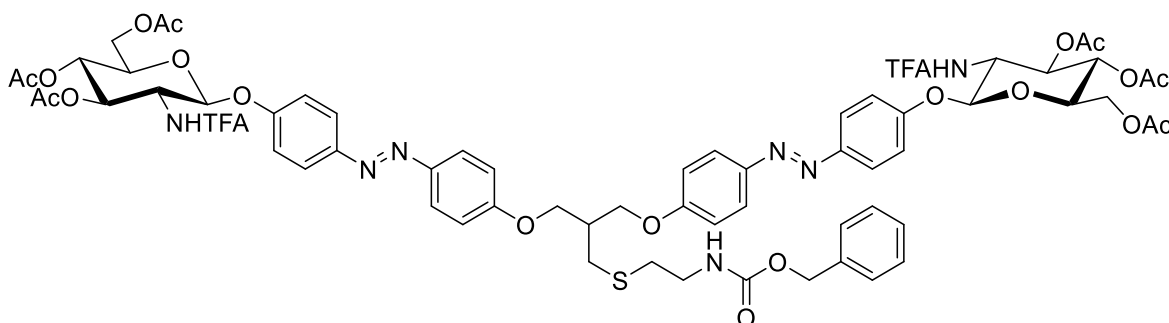
**IR** (ATR-IR)  $\nu = 3472, 2930, 1742, 1597, 1496, 1367, 1212, 1127, 1029, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**  $m/z = 1218.64 [M]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (600.13 MHz, 300.0 K, MeOD, TMS):  $\delta = 7.87$  (d,  $^3J_{\text{Ar-ortho,Ar-meta}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 8H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ , Ar- $\text{H}_{\text{ortho'}}$ ), 7.28 (d,  $^3J_{\text{Ar-ortho,Ar-meta}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta'}}$ ), 7.13 (d,  $^3J_{\text{Ar-ortho,Ar-meta}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 5.74 (s, 2H, H-1), 5.53-5.46 (m, 4H, H-2, H-3), 5.33 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ , 2H, H-4), 4.34 (ddd,  $^2J = 20.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.6 \text{ Hz}$ , 4H,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}$ ), 4.24 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.2 \text{ Hz}$ , 2H, H-6), 4.13-4.06 (m, 4H, H-5, H-6'), 3.20 (t,  $^3J_{\text{SCHHCH}_2, \text{SCH}_2\text{CHH}} = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{SCHHCH}_2, \text{SCH}_2\text{CHH}} = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.98 (d,  $^3J_{\text{CHCH}_2\text{S}, \text{CHCH}_2\text{S}} = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 2.89 (t,  $^3J_{\text{SCHHCH}_2, \text{SCH}_2\text{CHH}} = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{SCHHCH}_2, \text{SCH}_2\text{CHH}} = 6.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.66-2.58 (m, 1H,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}$ ), 2.19, 2.06, 2.01, 1.96 (je s,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150.92 MHz, 300.0 K, MeOD, TMS):  $\delta = 172.3, 171.6, 171.5$  (8C,  $\text{COCH}_3$ ), 162.7 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para'}}$ ), 158.8 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 149.8 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso'}}$ ), 148.5 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 125.6 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho'}}$ ), 125.3 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 118.2 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 116.1 (4CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta'}}$ ), 97.1 (2CH, C-1), 70.9 (2CH, C-5), 70.6 (2CH, C-2), 70.4 (2CH, C-3), 68.5 (2CH<sub>2</sub>,  $\text{ArOCH}_2$ ), 67.1 (2CH, C-4), 63.4 (2CH<sub>2</sub>, C-6), 40.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 39.9 (CH<sub>2</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 31.3 (CH<sub>2</sub>,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 30.7 (CH<sub>2</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ) 20.9, 20.7, 20.6 (8CH<sub>3</sub>,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

**Divalentes Glycodendron(2-desoxy-2[(2,2,2-trifluoracetyl)amino]-3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-*S*-(*N*-benzyloxycarbonyl)-ethylamin 86**



Das homodivalente Azobenzolglycosid **74** (96.0 mg, 77.0  $\mu\text{mol}$ ) wurde mit dem Cysteamin-Derivat **82** (168 mg, 770  $\mu\text{mol}$ ) unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dioxan (3 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch 1 h entgast. Anschließend wurde bei 60 °C eine Spatelspitze AIBN hinzugefügt und 64 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Korngröße 0.040-0.063 mm, Cyclohexan/Ethylacetat, 2:3). Es wurde ein oranger, amorpher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 83.0 mg (570  $\mu\text{mol}$ , 74 %,  $M = 1457.41 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $\text{C}_{66}\text{H}_{69}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_{22}\text{S}$ ).

**DC** (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:3):  $R_f = 0.31$ .

**Drehwert**  $[\alpha]_D^{23} = -37.0^\circ$  ( $c = 0.01$ , DCM).

**IR** (ATR-IR)  $\nu = 1743, 1708, 1597, 1497, 1368, 1212, 1075, 1032, 841 \text{ cm}^{-1}$ .

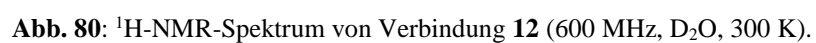
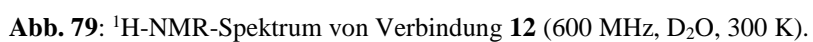
**HRESI-MS**  $m/z = 1458.4171 [\text{M}]^+$  ( $M = 1458.4154$ , ber.  $\text{C}_{66}\text{H}_{69}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_{22}\text{S}$ ).

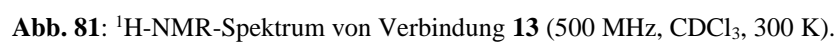
**$^1\text{H-NMR}$**  (500.13 MHz, 300.2 K,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.69$  (d,  $^3J_{2,\text{NHTFA}} = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H, NHTFA), 7.89-7.76 (m, 8H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ , Ar- $\text{H}_{\text{ortho'}}$ ), 7.35-7.27 (m, 5H, Ar- $\text{H}_{\text{Cbz}}$ ), 7.11-7.04 (m, 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 7.00 (d,  $^3J_{\text{Ar-H-meta'}, \text{Ar-H-ortho'}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 4H, Ar- $\text{H}_{\text{meta'}}$ ), 5.39 (dd,  $^3J_{2,3} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{3,4} = 9.2 \text{ Hz}$ , 2H, H-3), 5.34 (d,  $^3J_{1,2} = 8.3 \text{ Hz}$ , 2H, H-1), 5.12 (t,  $^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$ , 2H, H-4), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}_{\text{Cbz}}$ ), 4.38 (dd,  $^3J_{1,2} = 19.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,\text{NHTFA}} = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-2), 4.29 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H, H-6), 4.25-4.20 (m, 4H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.17 (dd,  $^2J_{6,6'} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-6'), 3.91 (ddd,  $^3J_{4,5} = 10.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6} = 5.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{5,6'} = 2.4 \text{ Hz}$ , 2H, H-5), 3.43-3.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.86 (d,  $^3J_{\text{CHCH}_2\text{S}, \text{CHCH}_2\text{S}} = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 2.69 (t,  $^3J_{\text{SCH}_2, \text{CHHNH}} = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{SCH}_2, \text{CHHNH}} = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.57-2.52 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.08, 2.03, 2.02 (je s, 18H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

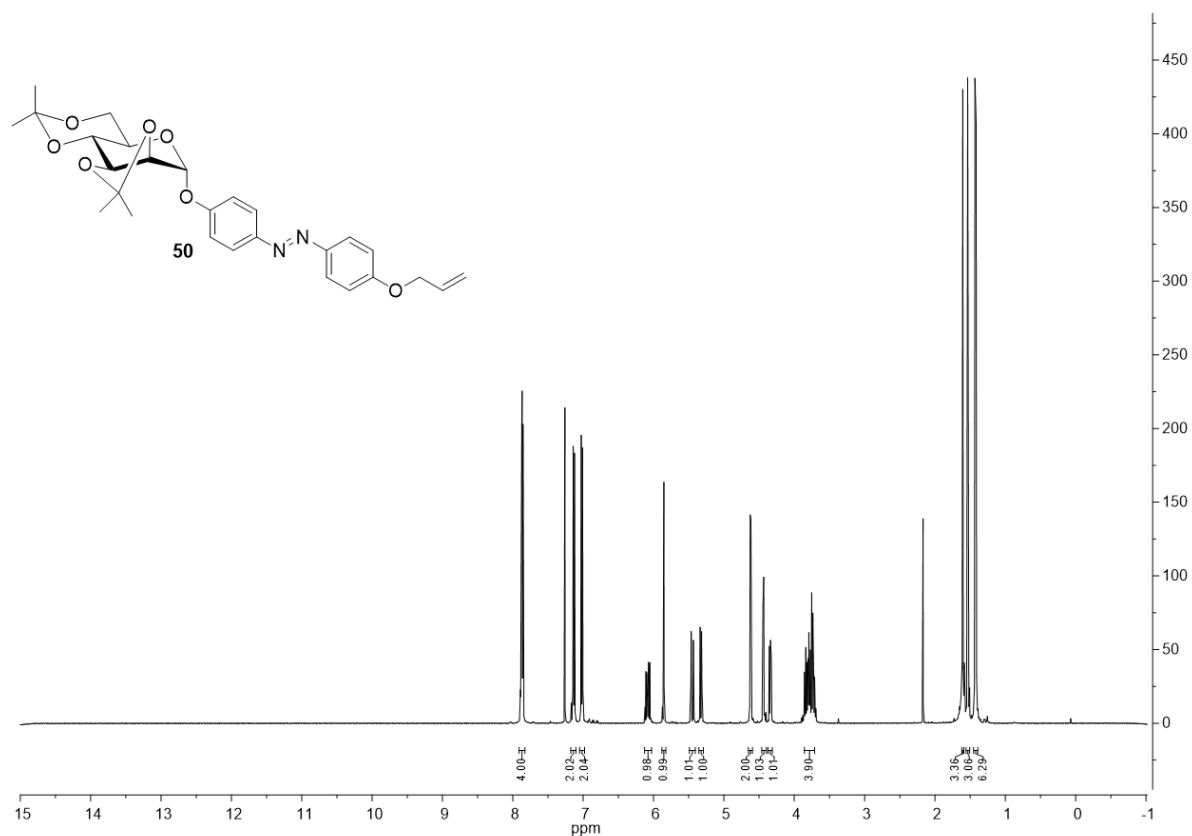
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.77 MHz, 300.2 K,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 170.6, 170.5, 169.4$  (6C,  $\text{COCH}_3$ ), 160.9 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para'}}$ ), 158.7 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{para}}$ ), 148.6 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso}}$ ), 147.1 (2C, Ar- $\text{C}_{\text{ipso'}}$ ), 128.5 (2CH, Ar- $\text{C}_{\text{meta-Cbz}}$ ), 128.2 (Ar- $\text{C}_{\text{para-Cbz}}$ ), 128.1 (2CH, Ar- $\text{C}_{\text{ortho-Cbz}}$ ), 124.6 (Ar- $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 124.1 (Ar- $\text{C}_{\text{ortho'}}$ ), 117.2 (Ar- $\text{C}_{\text{meta'}}$ ), 114.8 (Ar- $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 98.6 (2CH, C-1), 72.2 (2CH, C-3), 72.1 (2CH, C-5), 68.6 (2CH, C-4), 67.1 (2CH<sub>2</sub>,  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2\text{Ar}_{\text{Cbz}}$ ), 62.1 (2CH<sub>2</sub>, C-6), 54.1 (2CH, C-2), 40.1 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 39.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_2)_3$ ), 32.8 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CHCH}_2\text{S}$ ), 20.7, 20.6, 20.4 (6CH<sub>3</sub>,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.



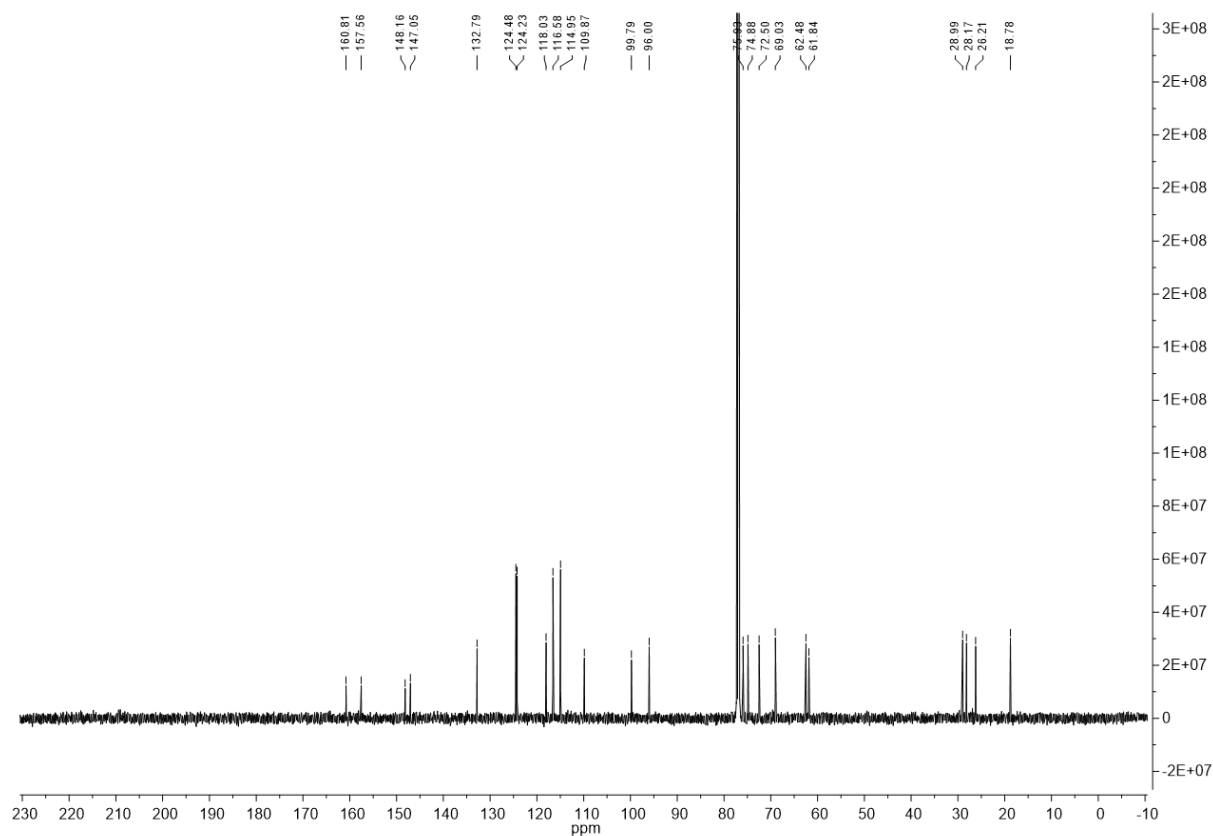
**Abb. 78:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **11** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



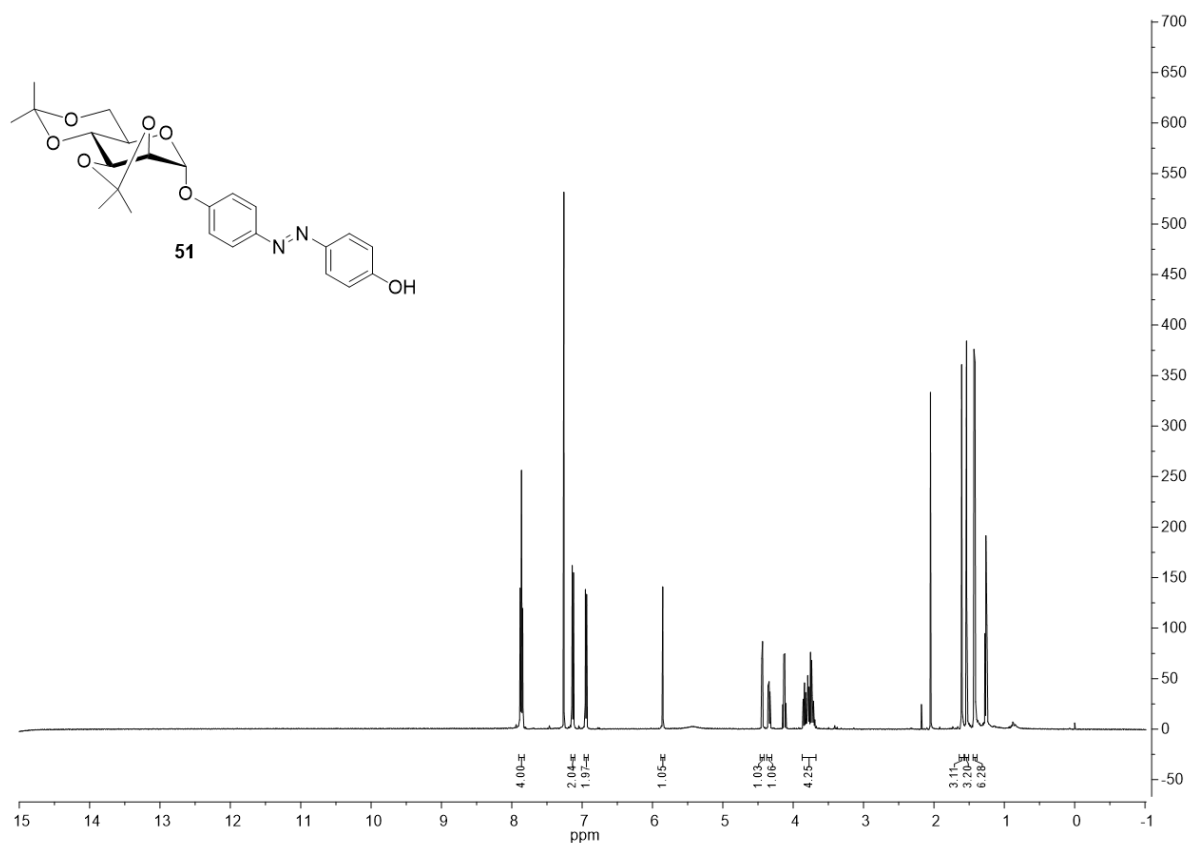




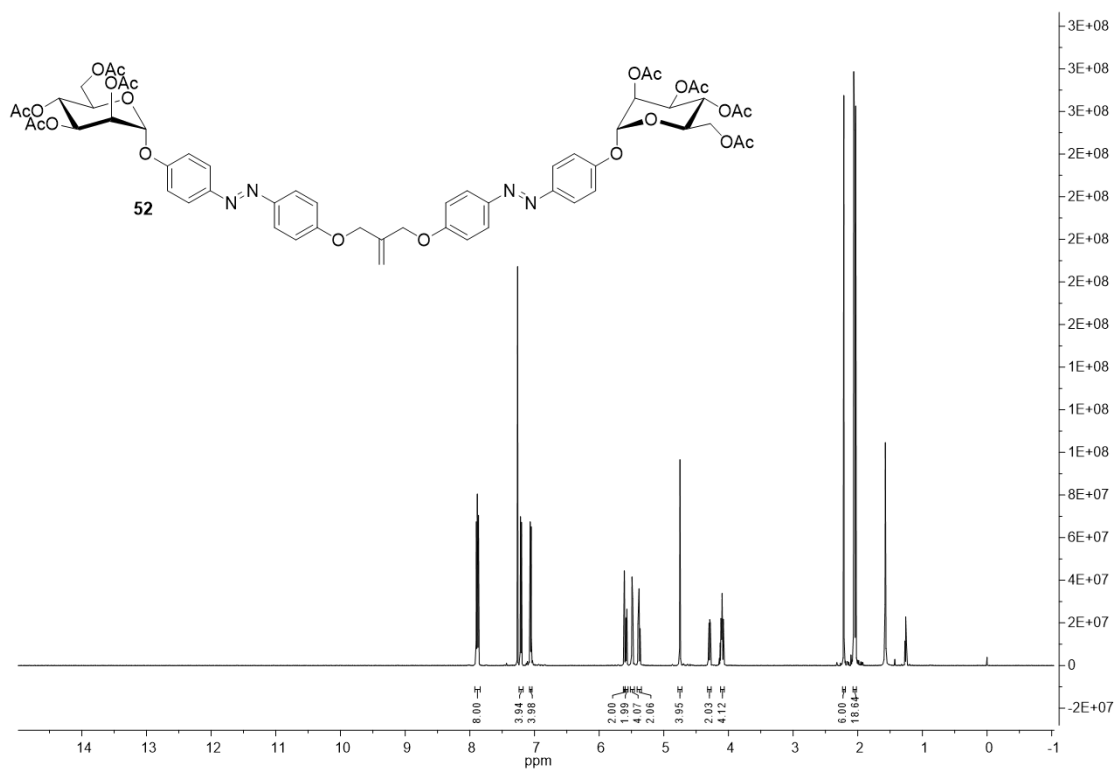
**Abb. 83:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **50** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



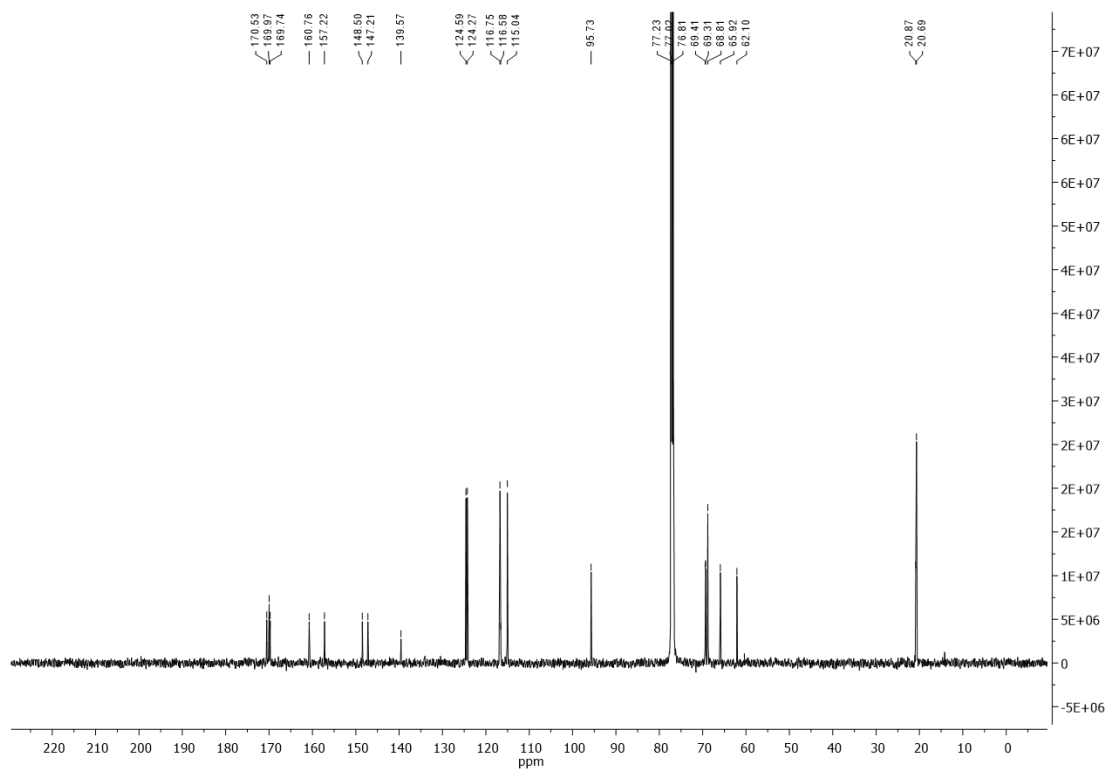
**Abb. 84:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **50** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



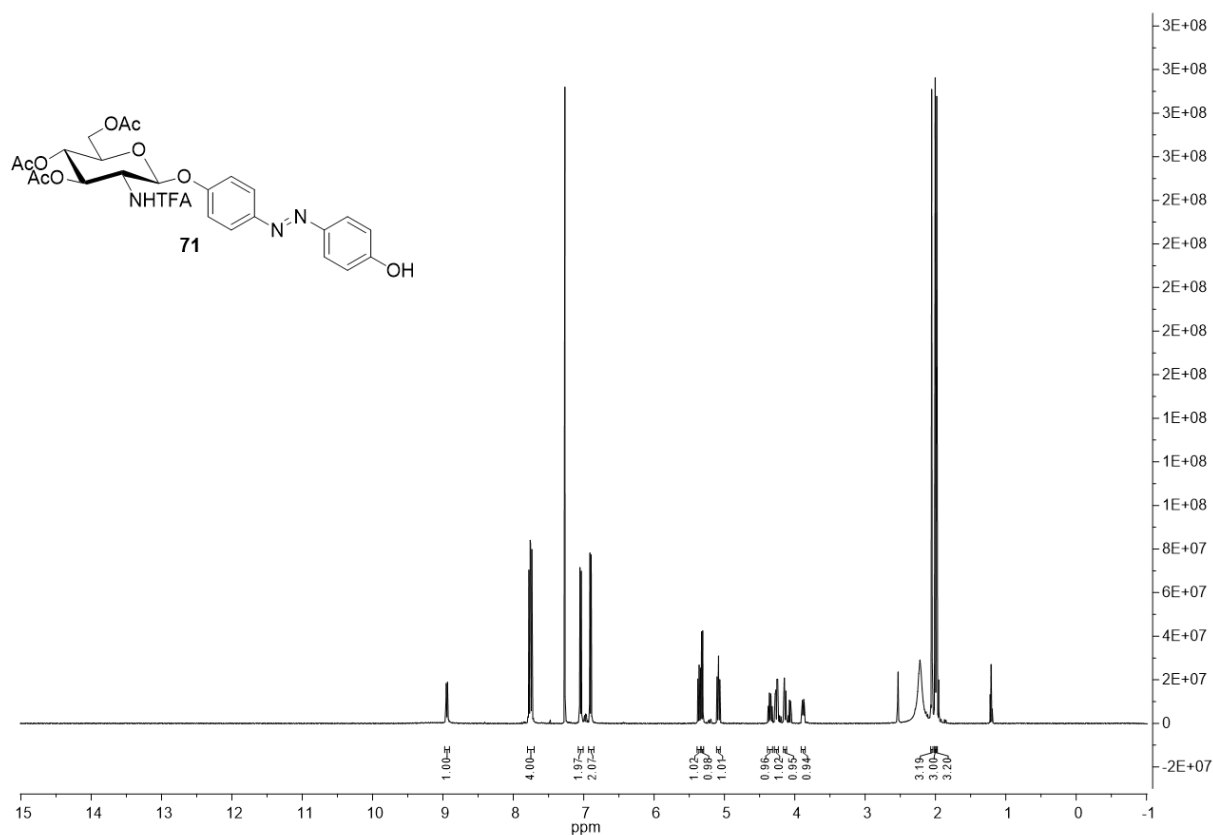
**Abb. 85:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **51** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



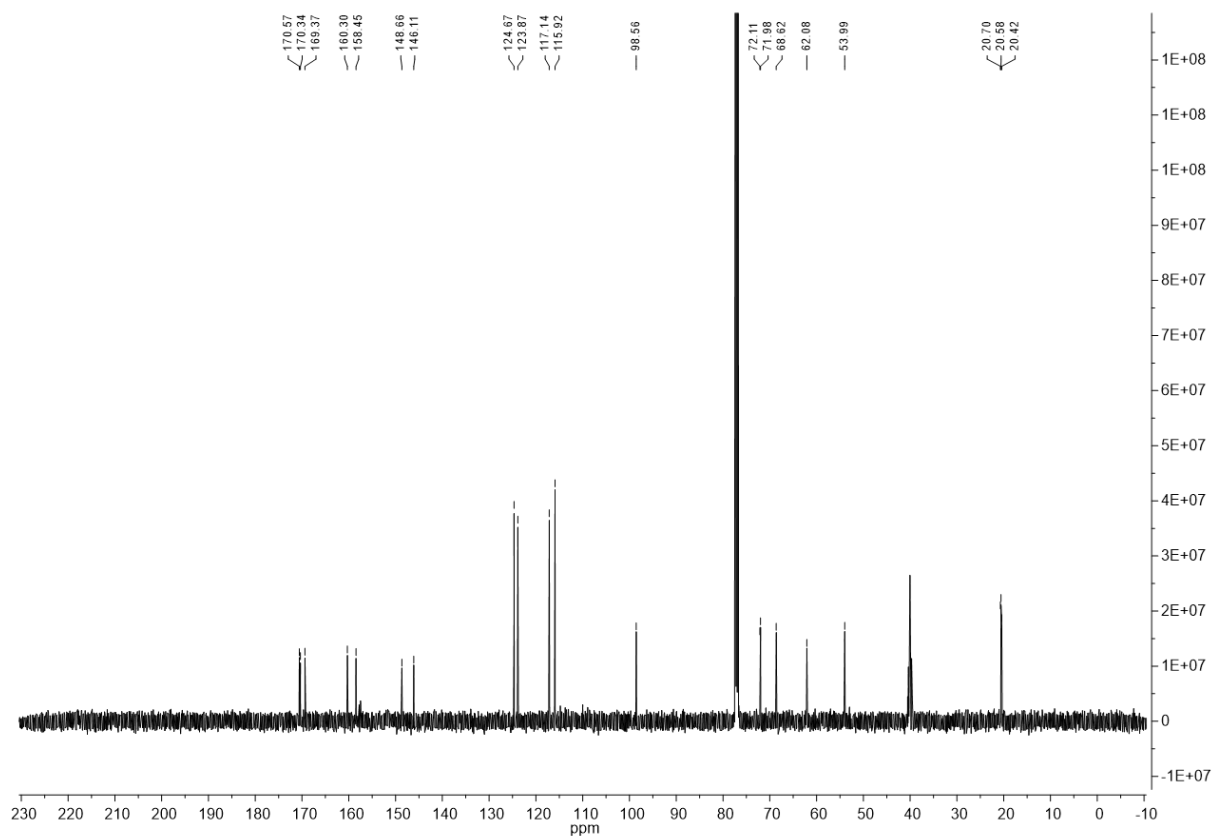
**Abb. 86:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **52** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



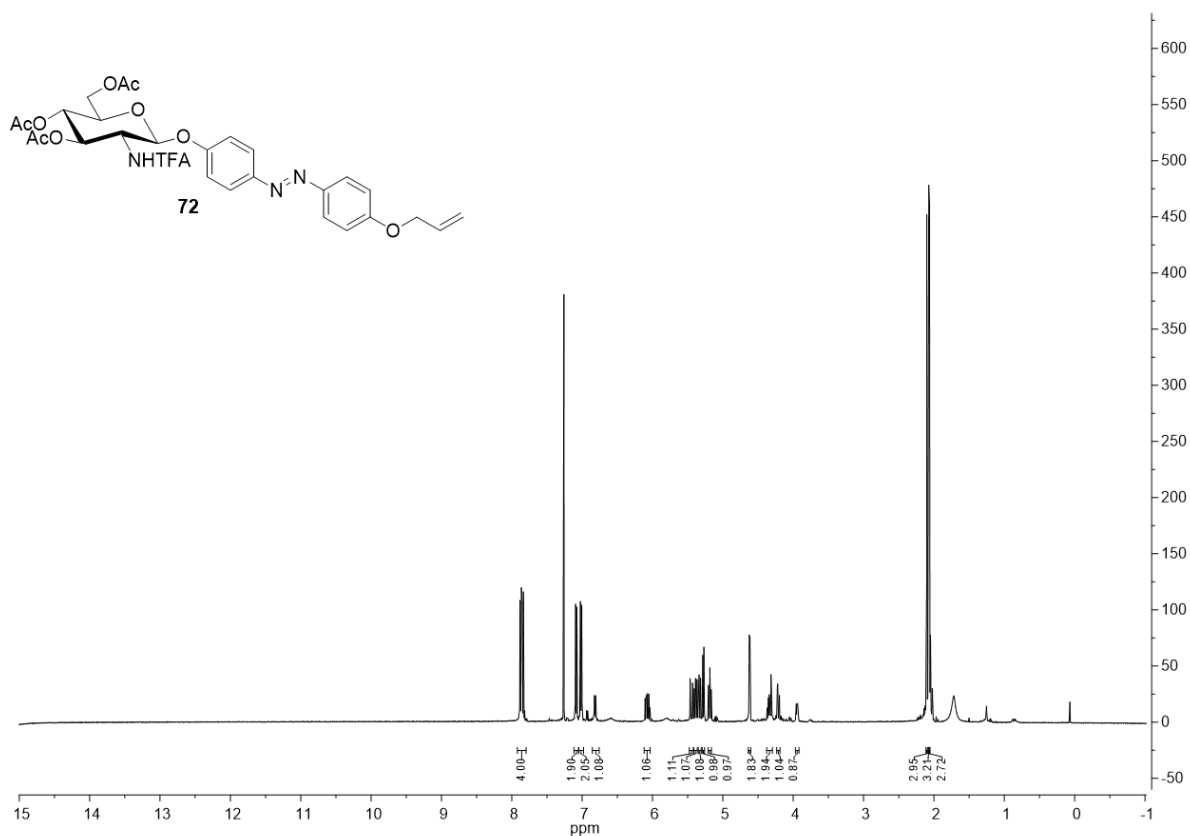
**Abb. 87:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **52** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



**Abb. 88:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **71** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 K).



**Abb. 89:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **71** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 K).



**Abb. 90:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **72** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

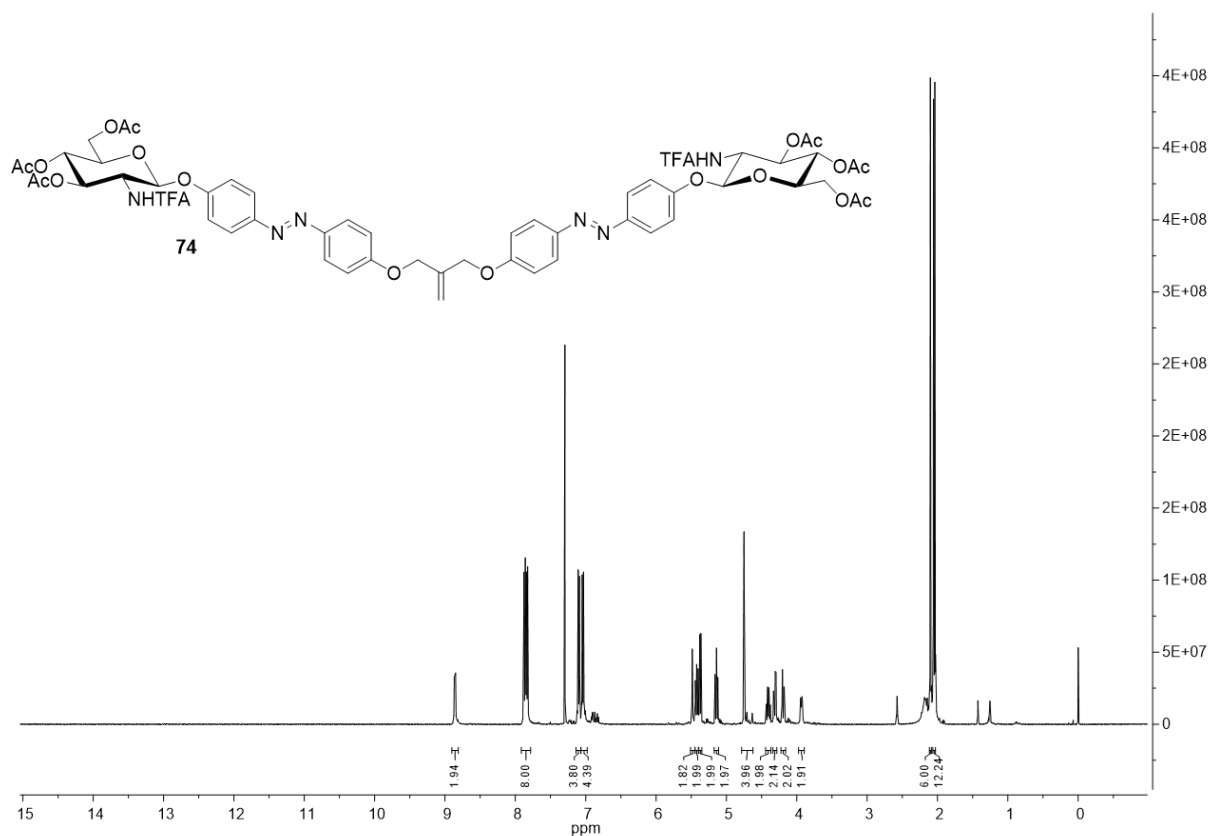


Abb. 91:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **74** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 K).

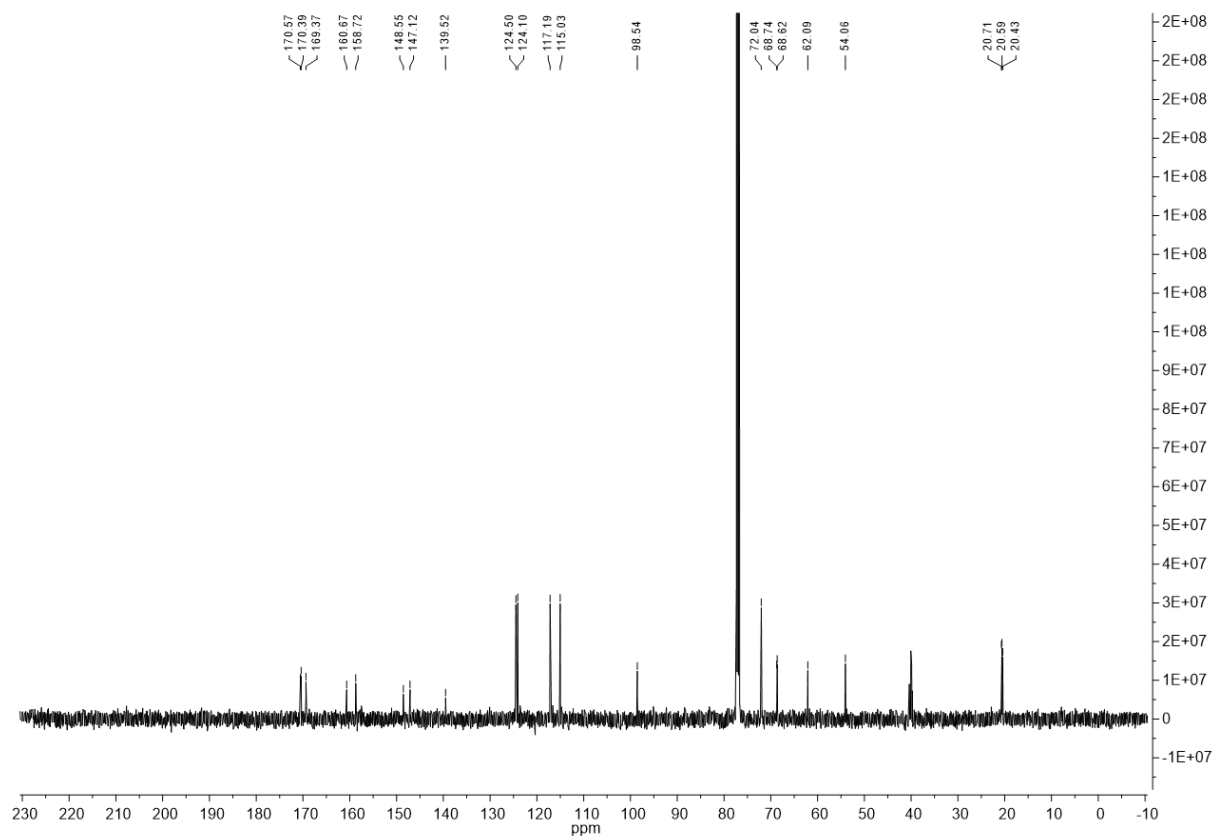


Abb. 92:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **74** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 K).



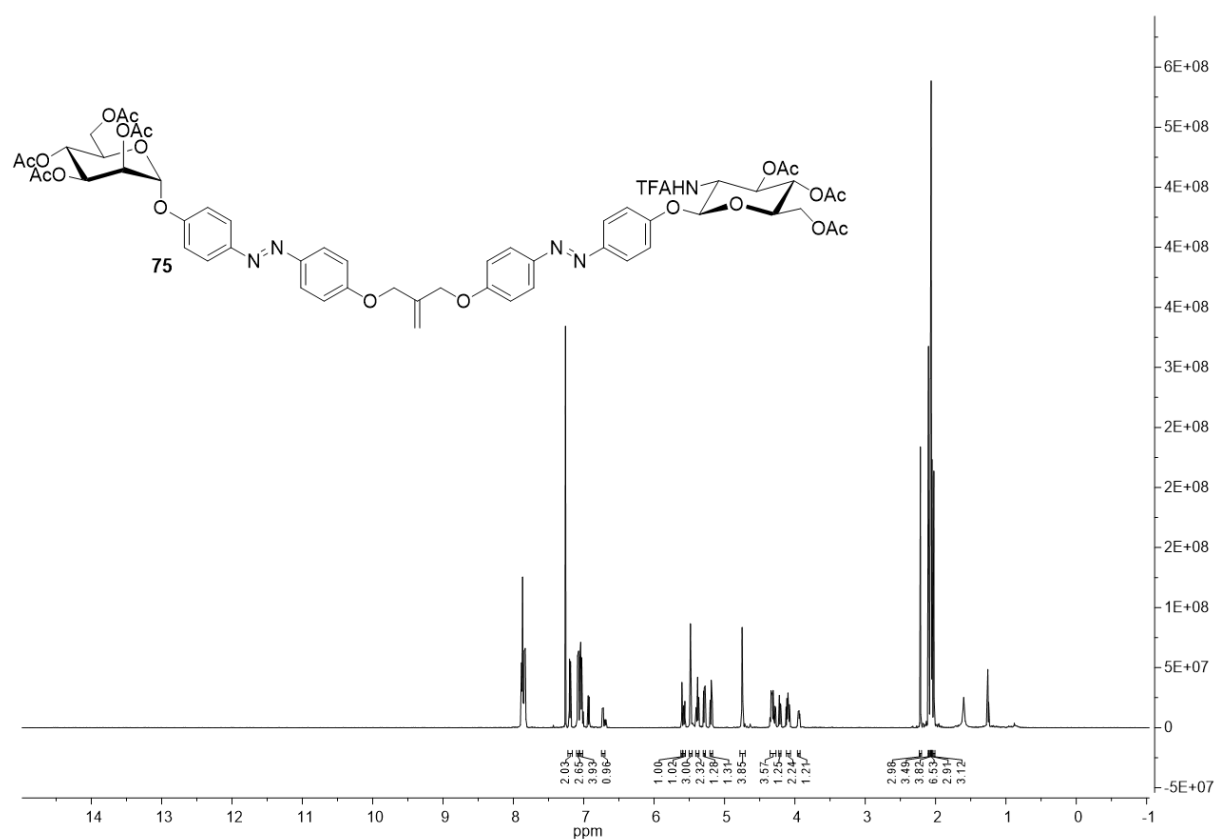


Abb. 93: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **75** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K).

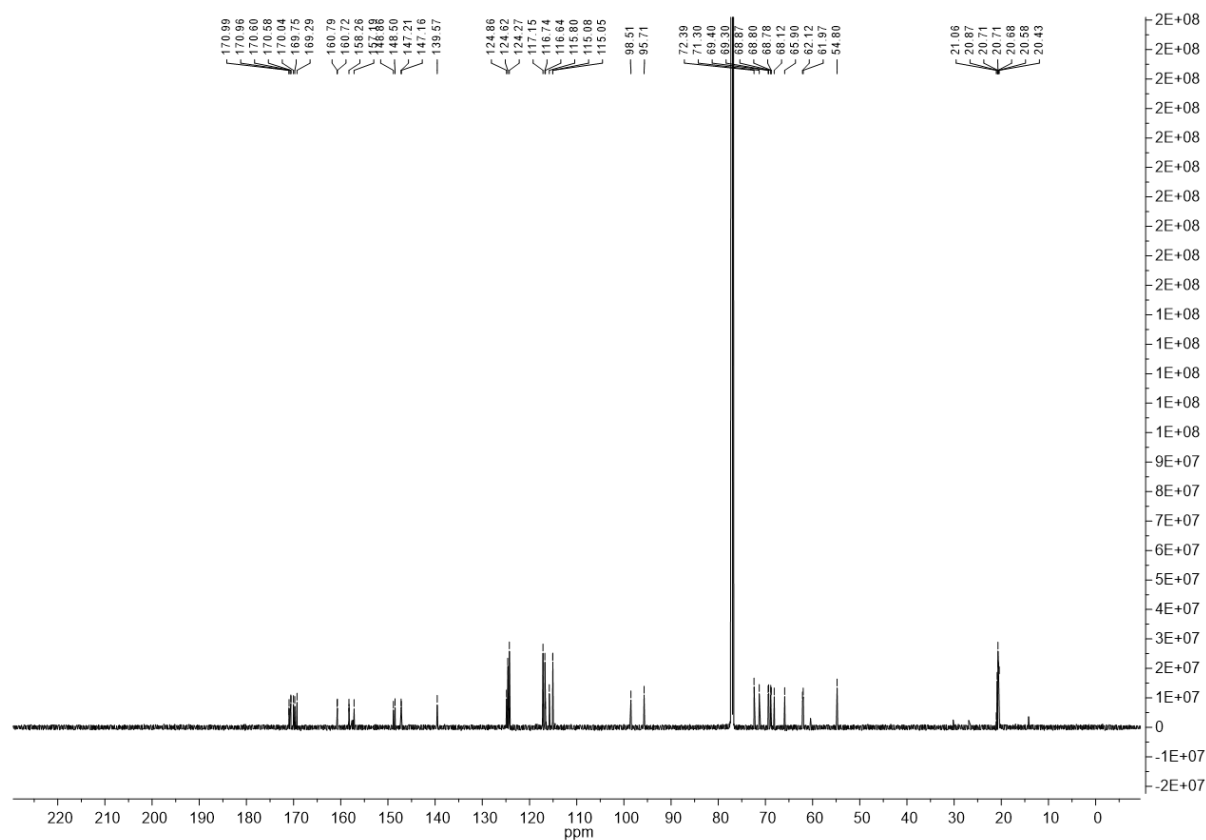
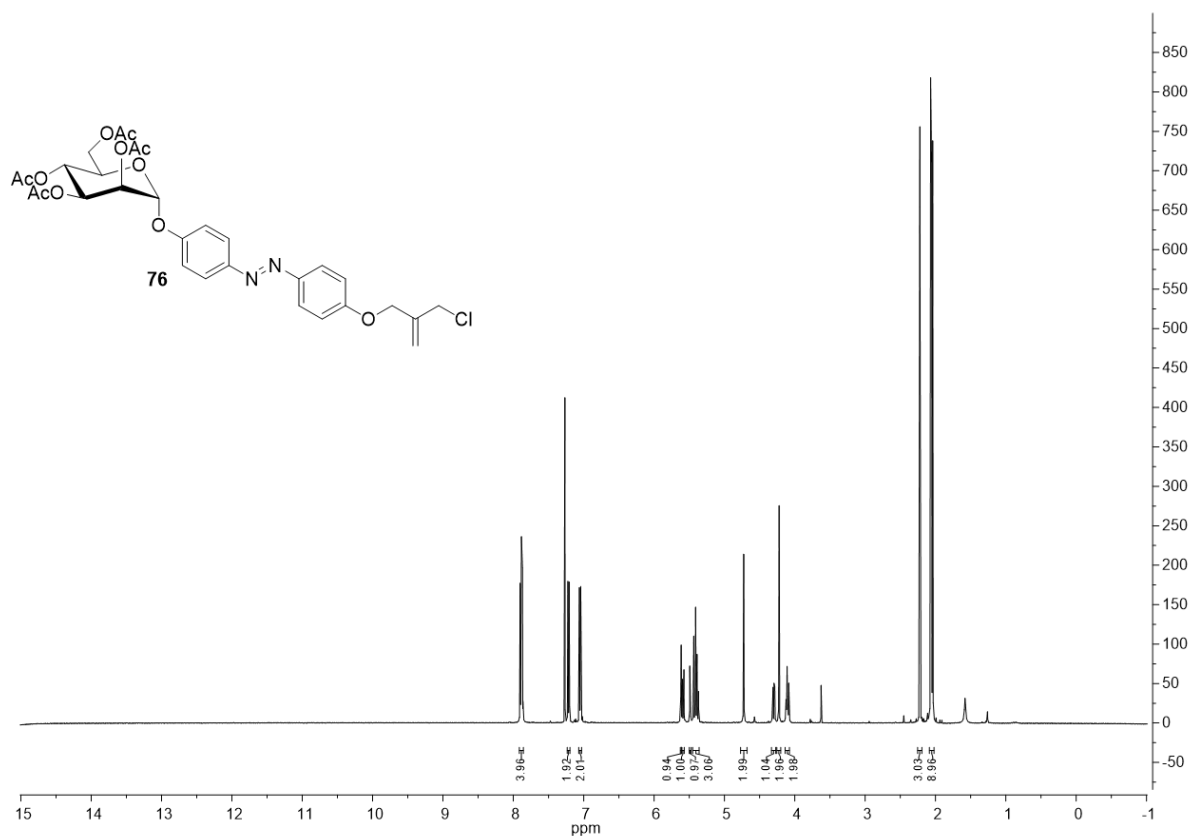
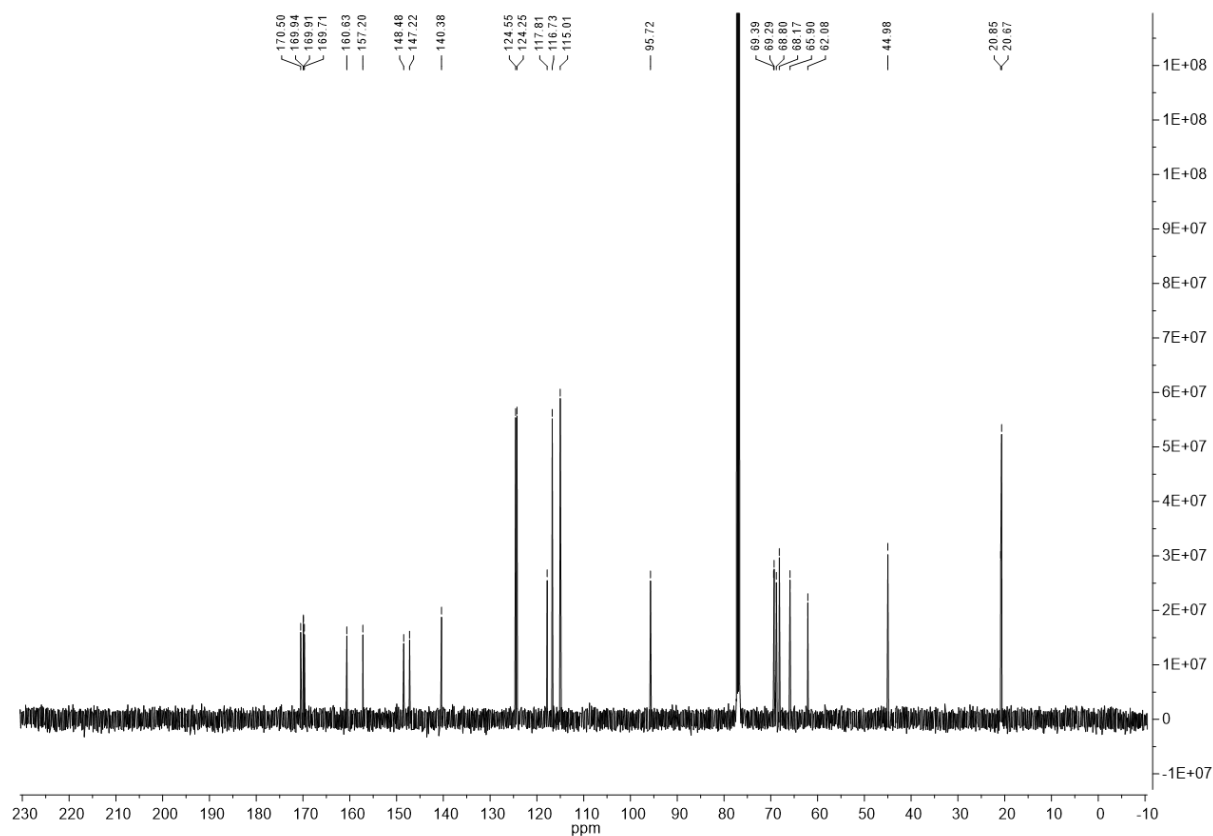


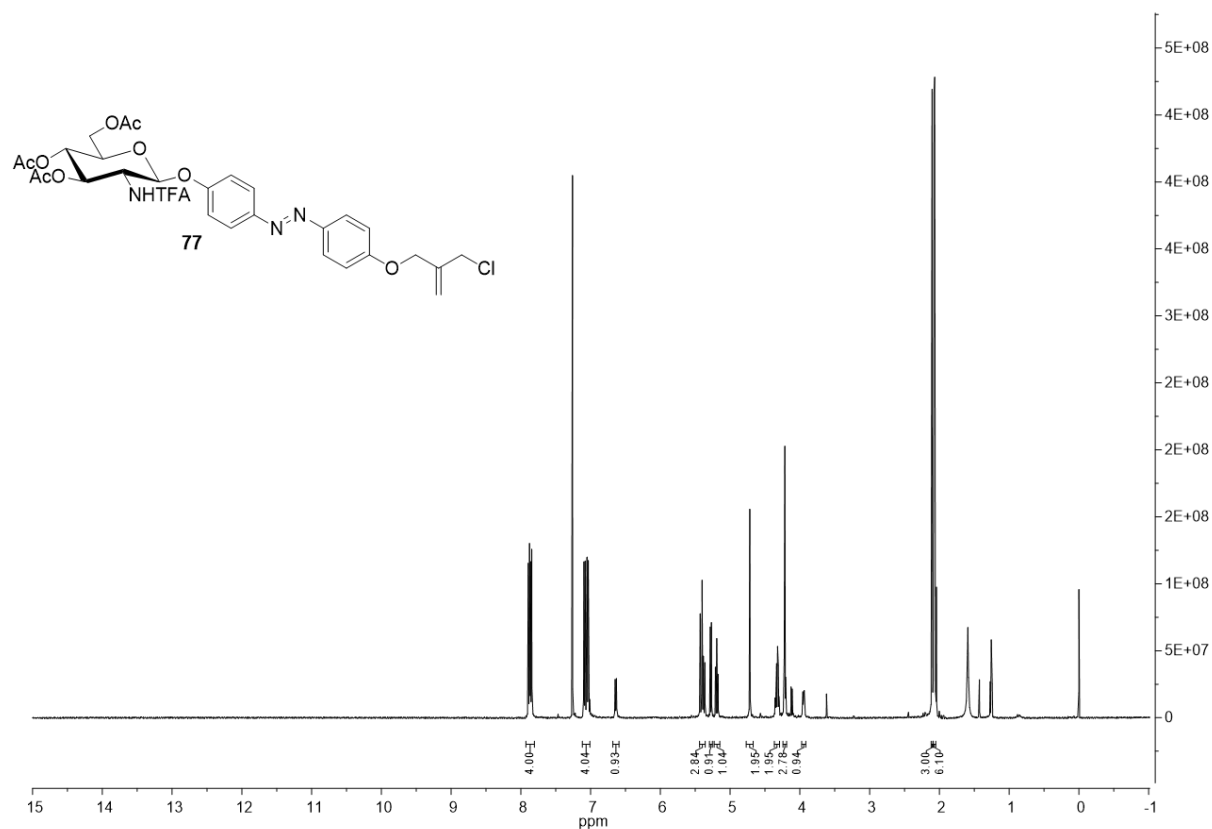
Abb. 94: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **75** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K).



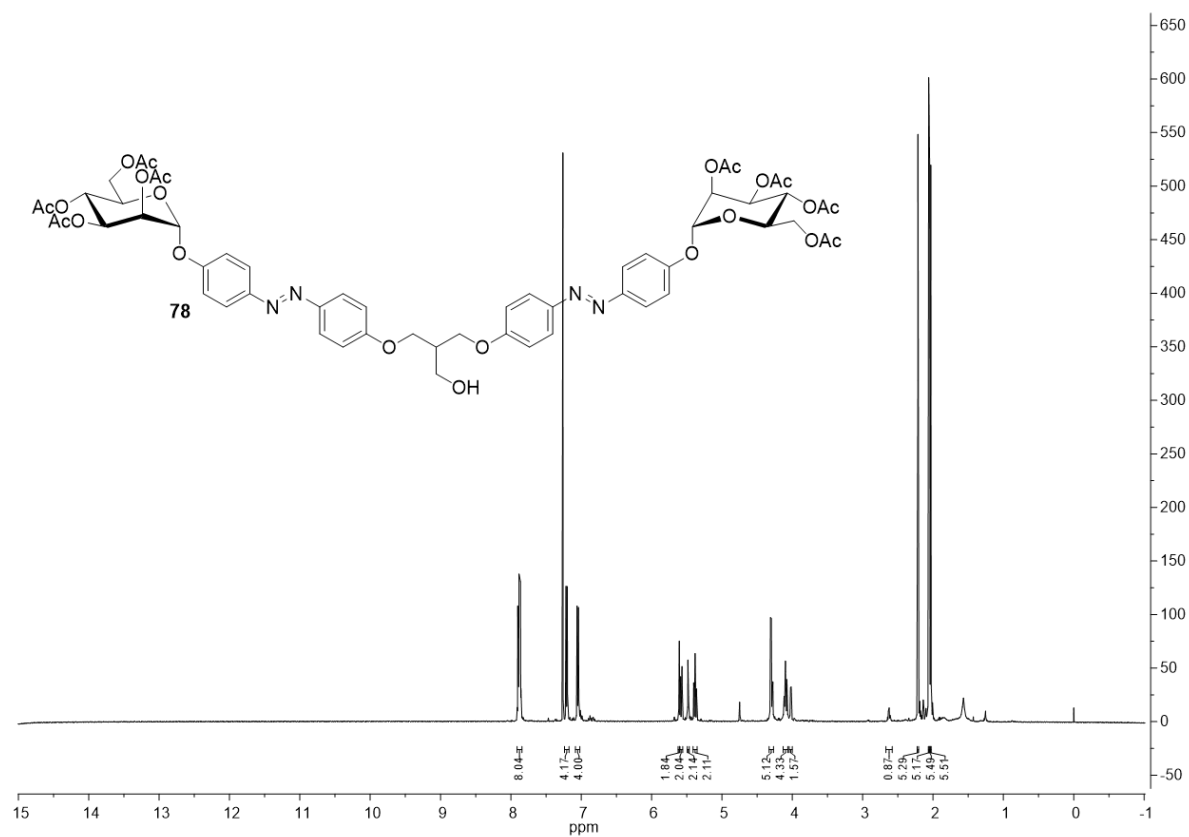
**Abb. 95:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **76** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



**Abb. 96:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **76** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



**Abb. 97:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **77** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).



**Abb. 98:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **78** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

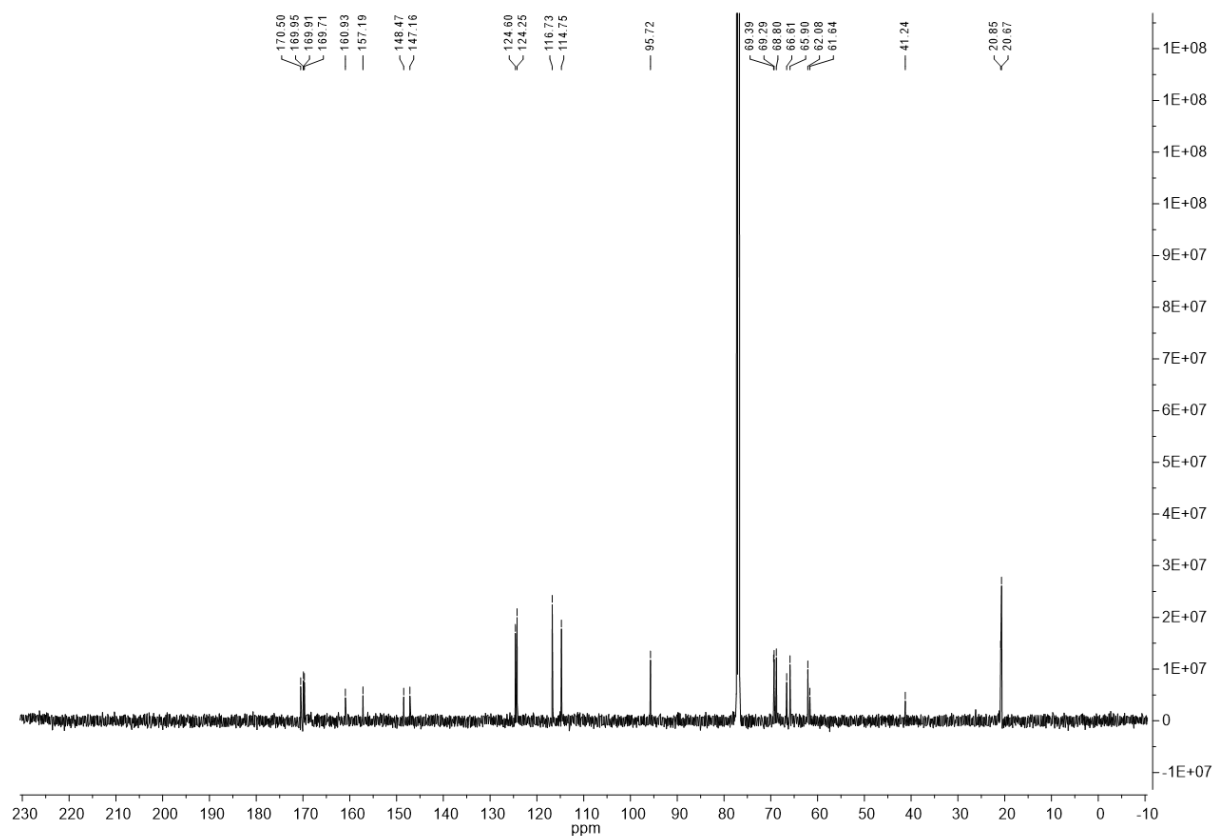


Abb. 99:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **78** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

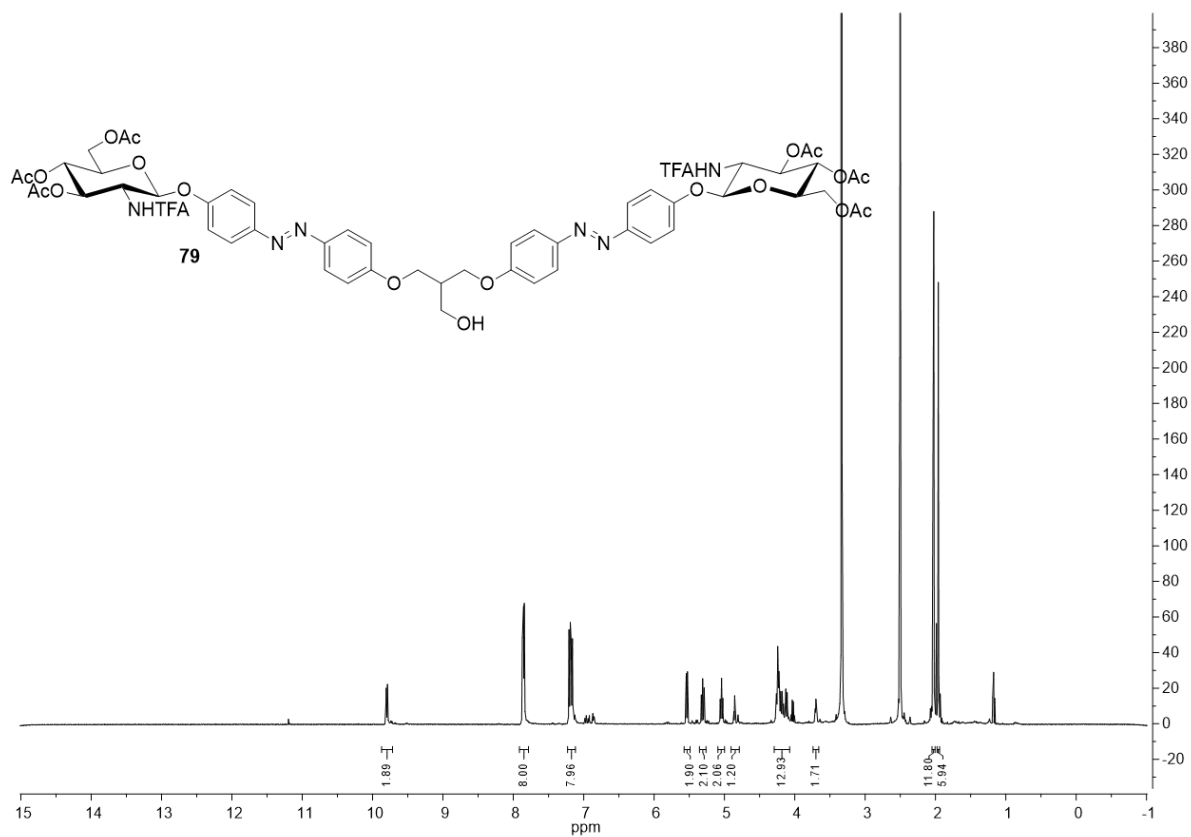
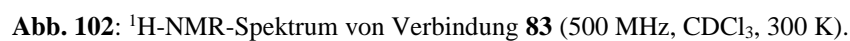


Abb. 100:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **79** (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 300 K).



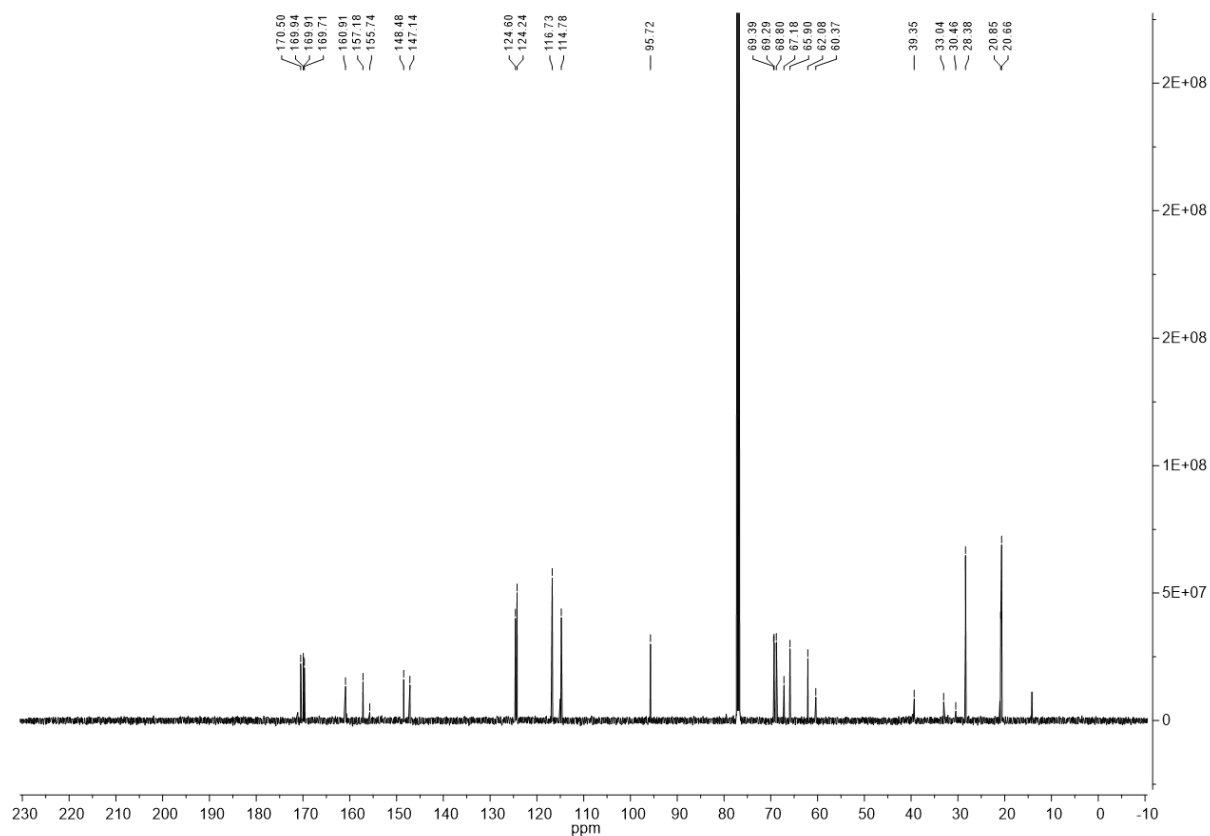


Abb. 103:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **83** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

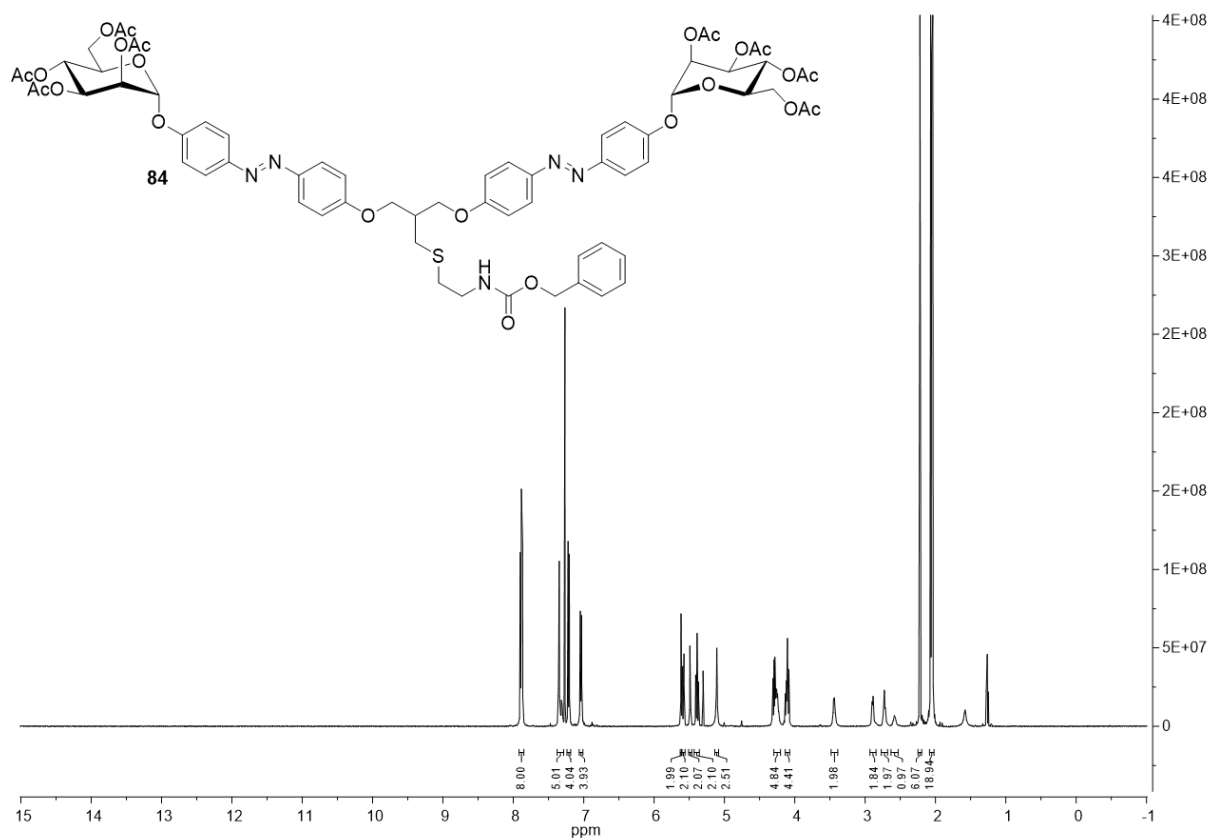


Abb. 104:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **84** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

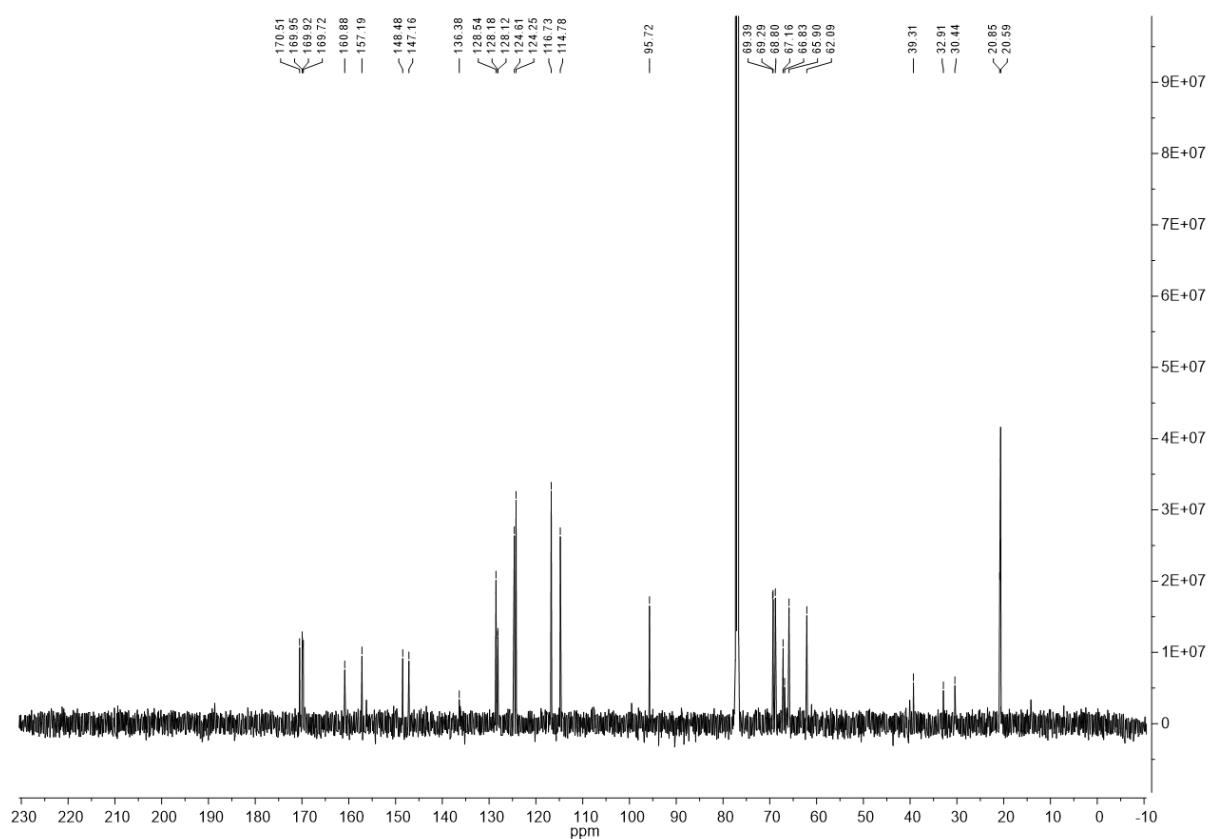


Abb. 105:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **84** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K).

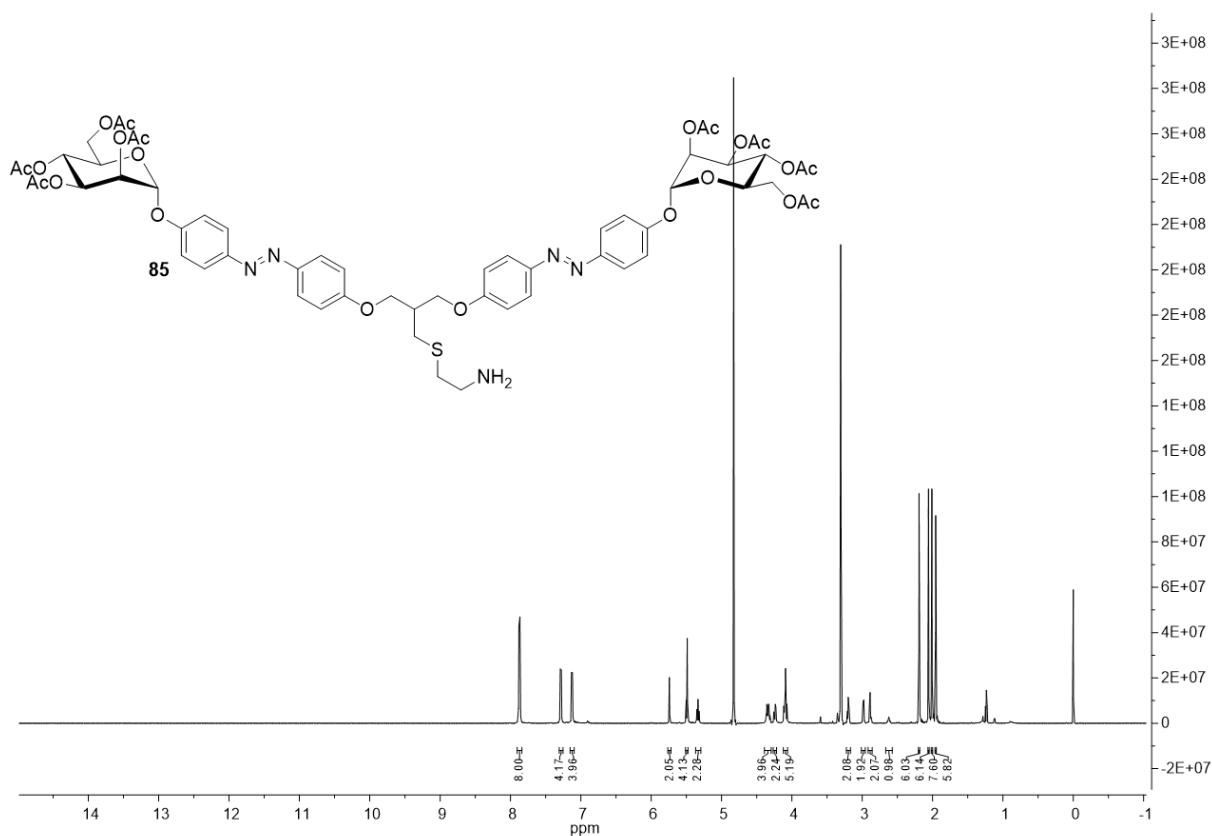


Abb. 106:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Verbindung **85** (600 MHz, MeOD, 300 K).

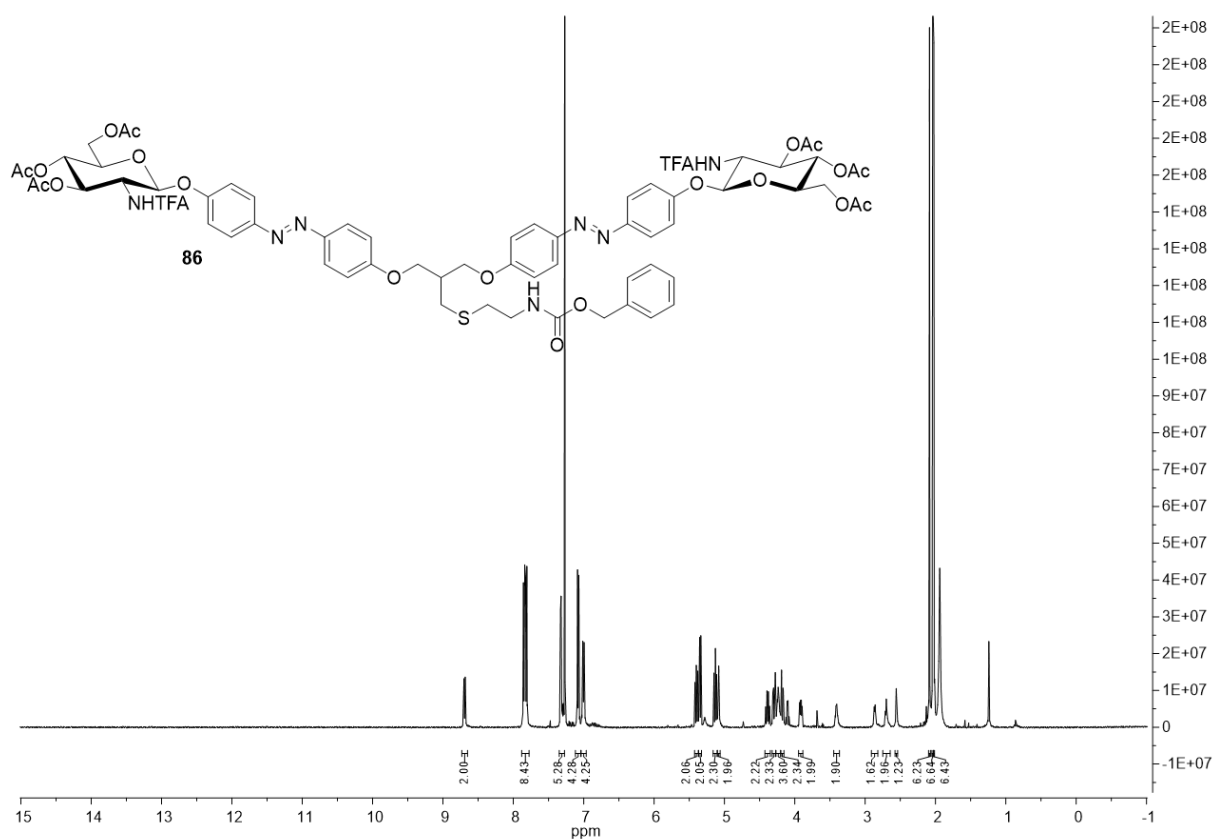


Abb. 107: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **86** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K).

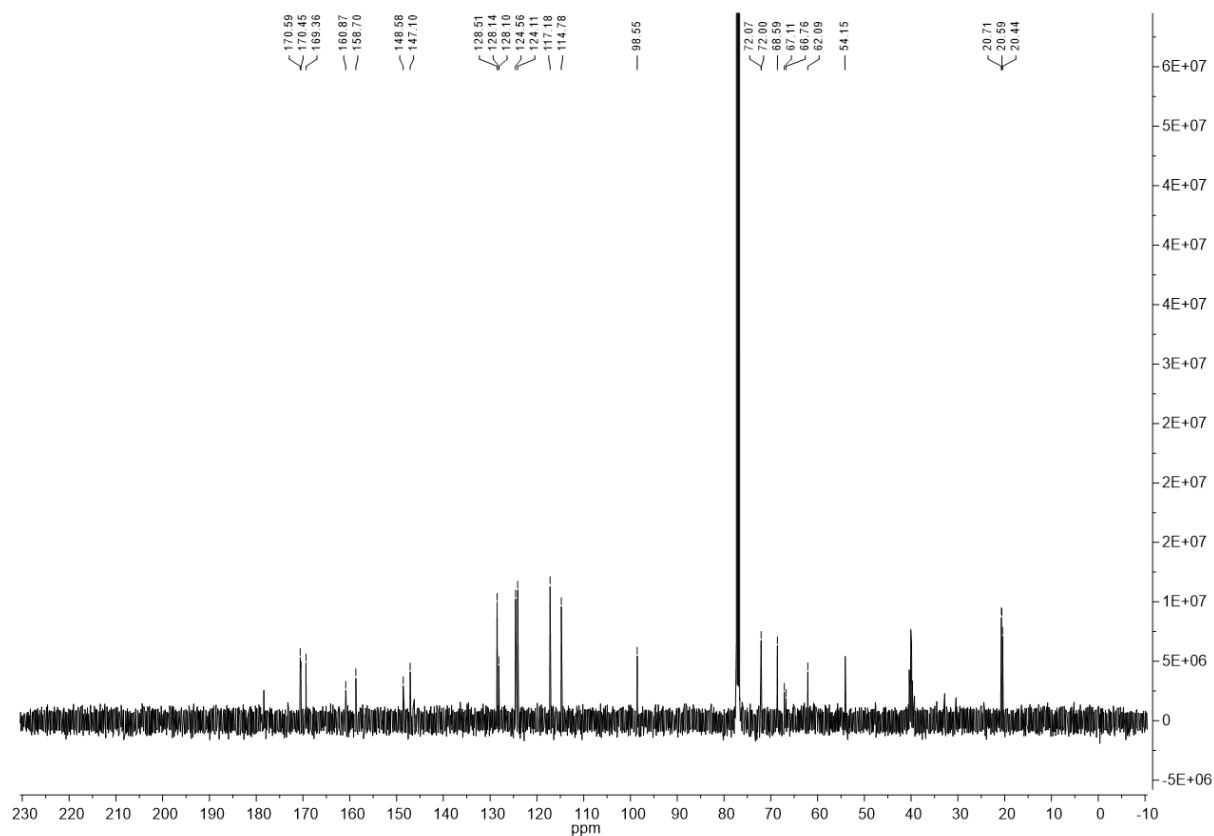


Abb. 108: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Verbindung **86** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K).



## 6.2 Dockingergebnisse mit Glide (Schrödinger-Software)

**Tab. 5:** Docking-Ergebnis für Ligand **1** in der *open gate*-Konformation (1KLF) von FimH.

	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-11.622	-11.622	-11.622	-27.567	-44.386	-71.953	0.000	-112.551	-9.074	-0.200
2	-11.581	-11.581	-11.581	-25.028	-39.811	-64.838	6.332	-100.066	-8.634	-0.200
3	-11.226	-11.226	-11.226	-28.736	-40.403	-69.140	7.970	-111.954	-9.106	-0.194
4	-11.078	-11.078	-11.078	-26.999	-37.094	-64.093	6.027	-97.745	-7.687	-0.191
5	-11.027	-11.027	-11.027	-29.541	-37.012	-66.553	11.400	-96.033	-7.223	-0.190
6	-10.963	-10.963	-10.963	-18.982	-45.479	-64.461	7.689	-109.412	-7.498	-0.189
7	-10.963	-10.963	-10.963	-31.428	-38.565	-69.993	6.266	-98.139	-5.683	-0.189
8	-10.948	-10.948	-10.948	-31.576	-39.314	-70.889	0.000	-111.668	-6.608	-0.189
9	-10.944	-10.944	-10.944	-33.539	-35.852	-69.390	17.774	-93.049	-7.521	-0.189
10	-10.941	-10.941	-10.941	-30.031	-40.293	-70.324	8.585	-107.154	-7.487	-0.189
11	-10.938	-10.938	-10.938	-25.483	-40.899	-66.382	0.000	-104.146	-7.929	-0.189
12	-10.885	-10.885	-10.885	-34.069	-38.757	-72.827	12.042	-101.767	-6.804	-0.188
13	-10.872	-10.872	-10.872	-34.189	-34.020	-68.209	0.000	-104.738	-6.261	-0.187
14	-10.870	-10.870	-10.870	-20.391	-43.884	-64.274	9.335	-96.108	-7.785	-0.187
15	-10.843	-10.843	-10.843	-33.236	-37.677	-70.913	0.000	-107.095	-6.791	-0.187
16	-10.841	-10.841	-10.841	-34.534	-37.405	-71.939	8.664	-95.601	-6.770	-0.187
17	-10.813	-10.813	-10.813	-33.546	-38.411	-71.957	10.869	-97.052	-5.256	-0.186
18	-10.811	-10.811	-10.811	-33.877	-36.125	-70.002	5.942	-94.961	-6.729	-0.186
19	-10.775	-10.775	-10.775	-32.981	-38.673	-71.653	7.597	-96.638	-6.114	-0.186
20	-10.761	-10.761	-10.761	-29.638	-40.856	-70.493	16.619	-100.419	-7.590	-0.186
21	-10.759	-10.759	-10.759	-26.472	-41.613	-68.085	12.969	-94.907	-7.663	-0.186
22	-10.749	-10.749	-10.749	-21.411	-39.654	-61.065	9.444	-89.855	-7.241	-0.185
23	-10.694	-10.694	-10.694	-33.042	-39.153	-72.195	8.791	-100.587	-6.671	-0.184
24	-10.694	-10.694	-10.694	-34.577	-39.007	-73.584	9.754	-93.748	-7.306	-0.184
25	-10.694	-10.694	-10.694	-32.236	-38.819	-71.055	9.975	-93.315	-6.001	-0.184
26	-10.692	-10.692	-10.692	-32.121	-37.925	-70.046	8.647	-104.444	-7.458	-0.184
27	-10.692	-10.692	-10.692	-23.644	-38.198	-61.842	8.388	-100.809	-6.397	-0.184
28	-10.692	-10.692	-10.692	-28.610	-39.045	-67.656	4.922	-105.167	-8.021	-0.184
29	-10.673	-10.673	-10.673	-31.034	-38.266	-69.300	4.152	-100.282	-6.743	-0.184
30	-10.670	-10.670	-10.670	-28.732	-41.574	-70.306	10.079	-110.032	-6.004	-0.184
31	-10.666	-10.666	-10.666	-30.491	-38.365	-68.855	13.686	-96.923	-6.489	-0.184
32	-10.654	-10.654	-10.654	-31.589	-38.884	-70.473	12.133	-98.844	-5.774	-0.184
33	-10.651	-10.651	-10.651	-26.003	-43.346	-69.348	13.126	-101.924	-6.784	-0.184
34	-10.648	-10.648	-10.648	-22.139	-40.392	-62.531	10.388	-94.910	-6.280	-0.184
35	-10.632	-10.632	-10.632	-32.832	-38.192	-71.025	16.713	-94.697	-6.158	-0.183
36	-10.627	-10.627	-10.627	-30.882	-37.648	-68.530	8.506	-98.073	-7.871	-0.183
37	-10.601	-10.601	-10.601	-30.047	-39.601	-69.648	0.000	-105.007	-7.212	-0.183
38	-10.587	-10.587	-10.587	-25.428	-42.131	-67.559	11.443	-99.262	-7.292	-0.183
39	-10.571	-10.571	-10.571	-34.225	-37.462	-71.688	0.000	-108.363	-6.800	-0.182
40	-10.549	-10.549	-10.549	-32.010	-36.872	-68.882	10.970	-89.783	-7.267	-0.182
41	-10.544	-10.544	-10.544	-20.839	-40.853	-61.691	15.625	-103.042	-7.747	-0.182

42	-10.525	-10.525	-10.525	-29.951	-39.114	-69.065	14.162	-98.377	-7.049	-0.181
43	-10.520	-10.520	-10.520	-33.787	-37.046	-70.833	18.833	-93.855	-5.274	-0.181
44	-10.512	-10.512	-10.512	-29.240	-39.247	-68.487	9.473	-94.580	-6.668	-0.181
45	-10.511	-10.511	-10.511	-25.051	-41.931	-66.982	7.168	-102.605	-6.752	-0.181
46	-10.509	-10.509	-10.509	-28.777	-42.859	-71.635	8.803	-105.802	-5.167	-0.181
47	-10.467	-10.467	-10.467	-29.561	-40.911	-70.472	5.822	-100.865	-7.192	-0.180
48	-10.460	-10.460	-10.460	-34.123	-38.470	-72.593	11.163	-102.940	-7.427	-0.180
49	-10.438	-10.438	-10.438	-29.083	-38.208	-67.292	9.400	-93.045	-6.297	-0.180
50	-10.432	-10.432	-10.432	-35.287	-36.616	-71.903	9.560	-103.158	-6.552	-0.180
51	-10.427	-10.427	-10.427	-31.050	-36.379	-67.428	15.066	-94.911	-7.257	-0.180
52	-10.421	-10.421	-10.421	-22.352	-39.197	-61.550	10.633	-100.529	-7.631	-0.180
53	-10.365	-10.365	-10.365	-22.930	-41.753	-64.683	0.000	-95.699	-7.204	-0.179
54	-10.349	-10.349	-10.349	-28.904	-36.640	-65.544	0.000	-96.111	-7.404	-0.178
55	-10.325	-10.325	-10.325	-21.086	-39.782	-60.868	8.644	-98.965	-5.702	-0.178
56	-10.321	-10.321	-10.321	-29.310	-36.687	-65.997	11.706	-99.404	-7.075	-0.178
57	-10.317	-10.317	-10.317	-30.065	-38.799	-68.863	16.036	-99.660	-5.750	-0.178
58	-10.260	-10.260	-10.260	-24.447	-39.787	-64.233	7.490	-94.565	-4.336	-0.177
59	-10.249	-10.249	-10.249	-28.563	-40.135	-68.697	8.185	-99.051	-6.347	-0.177
60	-10.242	-10.242	-10.242	-34.817	-37.882	-72.699	12.240	-106.756	-6.821	-0.177
61	-10.239	-10.239	-10.239	-32.679	-40.064	-72.743	13.190	-102.176	-6.688	-0.177
62	-10.221	-10.221	-10.221	-28.122	-39.487	-67.610	13.229	-92.942	-6.315	-0.176
63	-10.198	-10.198	-10.198	-34.102	-37.477	-71.578	12.002	-96.402	-6.473	-0.176
64	-10.190	-10.190	-10.190	-23.693	-39.285	-62.978	0.000	-96.280	-7.225	-0.176
65	-10.186	-10.186	-10.186	-30.426	-37.125	-67.551	0.000	-102.850	-7.474	-0.176
66	-10.171	-10.171	-10.171	-23.364	-37.044	-60.408	7.529	-93.236	-6.835	-0.175
67	-10.170	-10.170	-10.170	-30.797	-35.390	-66.187	9.935	-91.573	-7.022	-0.175
68	-10.168	-10.168	-10.168	-22.270	-39.260	-61.530	0.000	-99.687	-7.330	-0.175
69	-10.147	-10.147	-10.147	-32.535	-38.910	-71.445	5.733	-100.973	-5.680	-0.175
70	-10.142	-10.142	-10.142	-32.229	-36.696	-68.926	13.677	-88.031	-6.743	-0.175
71	-10.142	-10.142	-10.142	-27.301	-38.124	-65.425	8.048	-101.170	-5.876	-0.175
72	-10.129	-10.129	-10.129	-29.688	-38.195	-67.883	4.896	-98.640	-6.421	-0.175
73	-10.109	-10.109	-10.109	-24.955	-41.389	-66.345	10.105	-89.004	-6.721	-0.174
74	-10.095	-10.095	-10.095	-28.600	-37.879	-66.480	12.740	-89.392	-6.320	-0.174
75	-10.070	-10.070	-10.070	-26.188	-39.916	-66.104	14.919	-91.868	-6.382	-0.174
76	-10.058	-10.058	-10.058	-21.069	-40.700	-61.768	11.031	-99.660	-6.766	-0.173
77	-10.056	-10.056	-10.056	-26.439	-37.041	-63.480	12.754	-89.362	-7.152	-0.173
78	-10.039	-10.039	-10.039	-30.711	-37.043	-67.753	7.790	-99.121	-7.223	-0.173
79	-10.039	-10.039	-10.039	-32.610	-38.830	-71.439	15.293	-101.888	-6.348	-0.173
80	-10.037	-10.037	-10.037	-32.437	-39.092	-71.530	7.269	-102.765	-6.732	-0.173
81	-10.028	-10.028	-10.028	-35.019	-37.430	-72.449	13.657	-98.313	-7.064	-0.173
82	-10.006	-10.006	-10.006	-30.905	-40.041	-70.946	13.195	-100.353	-6.211	-0.173
83	-9.985	-9.985	-9.985	-30.756	-36.603	-67.359	7.613	-101.179	-6.836	-0.172
84	-9.983	-9.983	-9.983	-34.327	-36.448	-70.775	6.289	-100.501	-6.843	-0.172
85	-9.969	-9.969	-9.969	-30.397	-38.174	-68.571	4.844	-95.268	-6.804	-0.172
86	-9.965	-9.965	-9.965	-26.600	-42.723	-69.322	9.785	-106.877	-7.763	-0.172
87	-9.962	-9.962	-9.962	-29.730	-36.868	-66.599	0.000	-99.670	-6.094	-0.172

88	-9.938	-9.938	-9.938	-30.702	-37.625	-68.326	8.634	-100.916	-6.763	-0.171
89	-9.927	-9.927	-9.927	-29.130	-38.997	-68.127	8.285	-94.704	-6.246	-0.171
90	-9.922	-9.922	-9.922	-24.231	-40.497	-64.728	0.000	-100.408	-6.902	-0.171
91	-9.918	-9.918	-9.918	-32.963	-36.855	-69.818	6.110	-99.155	-6.826	-0.171
92	-9.908	-9.908	-9.908	-26.108	-38.405	-64.513	11.204	-91.659	-5.854	-0.171
93	-9.884	-9.884	-9.884	-27.950	-36.219	-64.169	5.952	-89.564	-6.662	-0.170
94	-9.862	-9.862	-9.862	-32.333	-31.453	-63.786	0.000	-97.414	-5.608	-0.170
95	-9.848	-9.848	-9.848	-32.099	-38.132	-70.231	5.508	-104.381	-6.727	-0.170
96	-9.813	-9.813	-9.813	-27.294	-37.034	-64.328	7.282	-95.418	-6.570	-0.169
97	-9.791	-9.791	-9.791	-35.085	-39.901	-74.987	8.626	-101.000	-6.311	-0.169
98	-9.781	-9.781	-9.781	-27.633	-42.446	-70.079	15.315	-97.617	-6.866	-0.169
99	-9.755	-9.755	-9.755	-28.315	-39.998	-68.313	8.911	-103.983	-6.682	-0.168
100	-9.751	-9.751	-9.751	-29.973	-37.483	-67.456	9.596	-107.282	-6.604	-0.168
101	-9.737	-9.737	-9.737	-24.819	-40.499	-65.318	6.410	-98.600	-5.928	-0.168
102	-9.727	-9.727	-9.727	-32.730	-39.923	-72.653	10.885	-101.684	-5.849	-0.168
103	-9.726	-9.726	-9.726	-34.050	-39.672	-73.722	12.888	-100.515	-7.746	-0.168
104	-9.724	-9.724	-9.724	-25.219	-40.130	-65.349	11.507	-99.528	-6.279	-0.168
105	-9.716	-9.716	-9.716	-29.813	-35.623	-65.437	6.836	-96.421	-6.326	-0.168
106	-9.715	-9.715	-9.715	-15.371	-36.660	-52.031	7.312	-99.611	-5.759	-0.168
107	-9.700	-9.700	-9.700	-27.250	-39.287	-66.537	7.159	-92.872	-5.467	-0.167
108	-9.694	-9.694	-9.694	-28.753	-36.144	-64.897	7.488	-96.024	-6.338	-0.167
109	-9.694	-9.694	-9.694	-32.693	-35.767	-68.460	8.541	-99.221	-6.974	-0.167
110	-9.657	-9.657	-9.657	-31.225	-40.854	-72.079	7.261	-102.460	-6.329	-0.166
111	-9.655	-9.655	-9.655	-28.786	-37.381	-66.167	8.483	-90.775	-5.813	-0.166
112	-9.597	-9.597	-9.597	-30.180	-39.210	-69.390	6.852	-109.444	-6.263	-0.165
113	-9.567	-9.567	-9.567	-22.859	-40.561	-63.420	11.720	-92.748	-6.227	-0.165
114	-9.558	-9.558	-9.558	-27.376	-42.795	-70.171	8.126	-101.662	-5.253	-0.165
115	-9.555	-9.555	-9.555	-32.422	-35.160	-67.582	11.081	-97.122	-5.852	-0.165
116	-9.552	-9.552	-9.552	-24.994	-35.950	-60.943	9.563	-88.560	-6.398	-0.165
117	-9.509	-9.509	-9.509	-32.298	-36.077	-68.376	7.006	-103.494	-6.277	-0.164
118	-9.489	-9.489	-9.489	-29.747	-35.959	-65.705	6.389	-88.105	-5.082	-0.164
119	-9.489	-9.489	-9.489	-31.221	-38.983	-70.204	7.115	-109.768	-6.681	-0.164
120	-9.425	-9.425	-9.425	-29.820	-41.936	-71.756	9.824	-100.156	-5.338	-0.163
121	-9.416	-9.416	-9.416	-31.261	-37.560	-68.821	0.000	-105.931	-6.053	-0.162
122	-9.404	-9.404	-9.404	-28.228	-37.444	-65.673	0.000	-97.497	-6.751	-0.162
123	-9.401	-9.401	-9.401	-30.041	-41.524	-71.565	9.845	-102.040	-6.158	-0.162
124	-9.395	-9.395	-9.395	-29.489	-36.001	-65.490	6.065	-100.551	-6.609	-0.162
125	-9.386	-9.386	-9.386	-30.241	-36.376	-66.618	8.562	-98.030	-6.162	-0.162
126	-9.384	-9.384	-9.384	-27.865	-41.902	-69.768	5.478	-106.540	-6.743	-0.162
127	-9.356	-9.356	-9.356	-26.249	-41.557	-67.805	5.723	-92.664	-5.961	-0.161
128	-9.349	-9.349	-9.349	-31.418	-32.694	-64.112	7.406	-96.064	-5.679	-0.161
129	-9.347	-9.347	-9.347	-31.278	-35.244	-66.522	0.000	-102.009	-6.283	-0.161
130	-9.327	-9.327	-9.327	-27.322	-43.115	-70.437	6.819	-100.686	-7.025	-0.161
131	-9.325	-9.325	-9.325	-32.074	-38.185	-70.258	0.000	-106.694	-7.250	-0.161
132	-9.302	-9.302	-9.302	-32.924	-35.325	-68.248	13.068	-95.695	-5.782	-0.160
133	-9.300	-9.300	-9.300	-26.891	-36.896	-63.786	8.223	-104.093	-5.812	-0.160

134	-9.299	-9.299	-9.299	-29.790	-36.755	-66.545	5.464	-102.787	-7.322	-0.160
135	-9.292	-9.292	-9.292	-32.115	-38.190	-70.305	5.639	-103.444	-5.123	-0.160
136	-9.217	-9.217	-9.217	-29.696	-38.841	-68.537	6.222	-99.521	-6.509	-0.159
137	-9.202	-9.202	-9.202	-35.250	-33.546	-68.796	14.063	-103.610	-6.207	-0.159
138	-9.174	-9.174	-9.174	-20.997	-33.641	-54.639	5.947	-92.975	-6.326	-0.158
139	-9.164	-9.164	-9.164	-24.134	-38.471	-62.606	4.370	-98.041	-6.336	-0.158
140	-9.154	-9.154	-9.154	-26.214	-38.584	-64.798	8.526	-92.489	-6.431	-0.158
141	-9.135	-9.135	-9.135	-30.417	-36.212	-66.629	8.981	-102.705	-6.014	-0.158
142	-9.084	-9.084	-9.084	-23.591	-38.089	-61.680	7.438	-101.388	-4.577	-0.157
143	-9.053	-9.053	-9.053	-32.218	-38.047	-70.265	8.701	-103.658	-5.745	-0.156
144	-9.029	-9.029	-9.029	-24.293	-39.443	-63.735	12.079	-86.461	-5.195	-0.156
145	-8.970	-8.970	-8.970	-31.784	-37.851	-69.636	0.000	-102.223	-5.810	-0.155
146	-8.946	-8.946	-8.946	-23.656	-41.796	-65.452	7.351	-103.294	-5.752	-0.154
147	-8.646	-8.646	-8.646	-28.761	-36.961	-65.722	8.239	-101.226	-6.174	-0.149
148	-7.644	-7.644	-7.644	-32.071	-37.278	-69.349	10.099	-110.121	-6.162	-0.132

**Tab. 6:** Docking-Ergebnis für Ligand **1** in der *closed gate*-Konformation (1UWF) von FimH.

	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-12.419	-12.419	-12.419	-36.409	-37.692	-74.101	4.327	-123.045	-6.218	-0.214
2	-12.343	-12.343	-12.343	-33.753	-37.970	-71.724	3.345	-122.749	-5.800	-0.213
3	-12.333	-12.333	-12.333	-35.346	-40.926	-76.272	5.165	-126.652	-6.049	-0.213
4	-12.213	-12.213	-12.213	-36.451	-37.566	-74.016	12.444	-125.546	-6.641	-0.211
5	-12.129	-12.129	-12.129	-35.395	-41.590	-76.985	8.837	-129.959	-5.516	-0.209
6	-12.102	-12.102	-12.102	-34.026	-41.905	-75.931	13.646	-125.355	-5.786	-0.209
7	-12.085	-12.085	-12.085	-34.790	-38.029	-72.819	3.054	-135.302	-8.517	-0.208
8	-12.072	-12.072	-12.072	-37.220	-37.714	-74.934	5.924	-120.800	-5.343	-0.208
9	-12.053	-12.053	-12.053	-34.842	-38.896	-73.738	8.785	-122.120	-7.029	-0.208
10	-11.952	-11.952	-11.952	-34.827	-41.175	-76.002	6.849	-134.517	-6.030	-0.206
11	-11.885	-11.885	-11.885	-35.988	-39.636	-75.625	14.746	-121.190	-5.890	-0.205
12	-11.880	-11.880	-11.880	-36.846	-38.906	-75.752	5.803	-133.659	-8.179	-0.205
13	-11.800	-11.800	-11.800	-35.111	-40.549	-75.660	6.589	-125.167	-5.762	-0.203
14	-11.798	-11.798	-11.798	-35.045	-38.674	-73.719	13.025	-119.799	-5.203	-0.203
15	-11.779	-11.779	-11.779	-28.996	-44.893	-73.888	7.193	-132.337	-5.229	-0.203
16	-11.776	-11.776	-11.776	-31.834	-37.271	-69.105	12.783	-128.262	-6.272	-0.203
17	-11.742	-11.742	-11.742	-35.819	-40.818	-76.637	8.156	-127.213	-5.568	-0.202
18	-11.726	-11.726	-11.726	-35.271	-39.439	-74.710	10.471	-131.186	-5.297	-0.202
19	-11.693	-11.693	-11.693	-36.647	-38.676	-75.323	10.371	-122.648	-5.378	-0.202
20	-11.680	-11.680	-11.680	-35.264	-36.261	-71.525	11.727	-124.032	-5.824	-0.201
21	-11.638	-11.638	-11.638	-37.068	-37.805	-74.874	14.665	-124.569	-5.810	-0.201
22	-11.573	-11.573	-11.573	-33.085	-38.587	-71.671	12.765	-123.493	-5.355	-0.200
23	-11.542	-11.542	-11.542	-36.061	-39.954	-76.015	9.770	-133.198	-5.348	-0.199
24	-11.465	-11.465	-11.465	-33.376	-37.486	-70.862	0.000	-124.486	-6.707	-0.198
25	-11.452	-11.452	-11.452	-37.034	-38.003	-75.037	7.374	-124.451	-5.196	-0.197
26	-11.445	-11.445	-11.445	-34.511	-38.730	-73.241	15.645	-118.923	-5.319	-0.197

27	-11.423	-11.423	-11.423	-35.488	-32.694	-68.182	7.828	-119.448	-5.838	-0.197
28	-11.402	-11.402	-11.402	-35.808	-39.740	-75.547	7.166	-131.240	-5.302	-0.197
29	-11.389	-11.389	-11.389	-36.341	-38.191	-74.532	8.916	-123.597	-5.091	-0.196
30	-11.380	-11.380	-11.380	-36.967	-43.000	-79.968	10.688	-125.196	-6.824	-0.196
31	-11.355	-11.355	-11.355	-35.049	-37.187	-72.236	11.306	-125.533	-5.728	-0.196
32	-11.352	-11.352	-11.352	-35.556	-38.595	-74.151	2.978	-121.077	-7.717	-0.196
33	-11.348	-11.348	-11.348	-34.330	-39.820	-74.150	7.708	-125.731	-5.941	-0.196
34	-11.322	-11.322	-11.322	-38.265	-35.362	-73.627	12.207	-125.138	-5.332	-0.195
35	-11.306	-11.306	-11.306	-35.657	-37.466	-73.122	11.390	-122.575	-7.025	-0.195
36	-11.297	-11.297	-11.297	-32.936	-42.486	-75.422	9.387	-133.162	-7.544	-0.195
37	-11.277	-11.277	-11.277	-31.491	-36.839	-68.331	0.000	-131.151	-5.745	-0.194
38	-11.263	-11.263	-11.263	-34.956	-38.285	-73.241	13.218	-123.258	-6.753	-0.194
39	-11.259	-11.259	-11.259	-36.026	-39.966	-75.992	9.098	-119.934	-5.826	-0.194
40	-11.235	-11.235	-11.235	-37.779	-35.675	-73.454	8.288	-119.562	-5.901	-0.194
41	-11.125	-11.125	-11.125	-36.452	-39.543	-75.995	8.880	-126.549	-6.084	-0.192
42	-11.099	-11.099	-11.099	-37.382	-37.954	-75.336	6.455	-126.169	-5.271	-0.191
43	-11.053	-11.053	-11.053	-35.868	-36.677	-72.545	19.654	-120.428	-6.286	-0.191
44	-11.040	-11.040	-11.040	-36.533	-39.804	-76.338	0.000	-125.265	-7.295	-0.190
45	-11.025	-11.025	-11.025	-37.560	-38.083	-75.643	20.024	-116.355	-5.898	-0.190
46	-11.003	-11.003	-11.003	-41.432	-36.066	-77.498	7.384	-127.366	-5.683	-0.190
47	-10.972	-10.972	-10.972	-36.668	-38.976	-75.644	11.435	-118.431	-6.836	-0.189
48	-10.970	-10.970	-10.970	-39.439	-37.105	-76.544	7.060	-130.276	-6.254	-0.189
49	-10.948	-10.948	-10.948	-34.964	-36.047	-71.011	13.046	-122.793	-8.356	-0.189
50	-10.938	-10.938	-10.938	-40.353	-40.851	-81.204	11.411	-132.206	-6.972	-0.189
51	-10.921	-10.921	-10.921	-34.112	-42.708	-76.820	9.596	-126.240	-5.314	-0.188
52	-10.867	-10.867	-10.867	-36.211	-39.521	-75.732	0.000	-128.156	-6.073	-0.187
53	-10.856	-10.856	-10.856	-41.272	-35.187	-76.460	9.520	-123.882	-6.070	-0.187
54	-10.828	-10.828	-10.828	-39.733	-39.978	-79.711	10.211	-122.003	-5.801	-0.187
55	-10.821	-10.821	-10.821	-34.190	-34.335	-68.525	10.205	-119.058	-6.201	-0.187
56	-10.788	-10.788	-10.788	-33.698	-39.912	-73.610	4.388	-121.359	-7.571	-0.186
57	-10.721	-10.721	-10.721	-42.596	-35.452	-78.048	9.350	-127.725	-6.141	-0.185
58	-10.705	-10.705	-10.705	-35.545	-41.960	-77.506	8.900	-136.403	-7.213	-0.185
59	-10.673	-10.673	-10.673	-40.969	-35.218	-76.187	8.054	-130.312	-5.944	-0.184
60	-10.658	-10.658	-10.658	-41.437	-33.973	-75.410	4.949	-126.181	-5.712	-0.184
61	-10.653	-10.653	-10.653	-34.933	-34.461	-69.395	6.453	-124.236	-6.915	-0.184
62	-10.650	-10.650	-10.650	-41.884	-34.550	-76.434	6.304	-123.631	-5.781	-0.184
63	-10.620	-10.620	-10.620	-34.538	-37.487	-72.025	13.536	-122.772	-6.669	-0.183
64	-10.615	-10.615	-10.615	-41.397	-39.208	-80.605	9.735	-127.514	-5.113	-0.183
65	-10.572	-10.572	-10.572	-39.190	-33.513	-72.702	6.554	-129.817	-6.322	-0.182
66	-10.564	-10.564	-10.564	-36.799	-37.472	-74.271	9.660	-124.551	-6.157	-0.182
67	-10.534	-10.534	-10.534	-31.317	-36.765	-68.082	11.478	-119.940	-5.806	-0.182
68	-10.529	-10.529	-10.529	-37.436	-33.244	-70.680	7.608	-125.437	-5.319	-0.182
69	-10.527	-10.527	-10.527	-38.017	-36.309	-74.326	7.988	-122.131	-5.744	-0.181
70	-10.495	-10.495	-10.495	-33.164	-38.980	-72.143	4.078	-130.984	-5.823	-0.181
71	-10.483	-10.483	-10.483	-41.590	-35.739	-77.329	9.674	-126.802	-6.263	-0.181
72	-10.482	-10.482	-10.482	-34.189	-34.404	-68.593	6.657	-122.410	-6.276	-0.181

73	-10.471	-10.471	-10.471	-42.792	-34.606	-77.398	10.142	-126.066	-5.215	-0.181
74	-10.460	-10.460	-10.460	-40.045	-35.293	-75.338	0.000	-129.985	-5.302	-0.180
75	-10.451	-10.451	-10.451	-38.307	-37.445	-75.751	9.835	-127.396	-6.776	-0.180
76	-10.445	-10.445	-10.445	-32.986	-39.566	-72.552	0.000	-128.999	-5.698	-0.180
77	-10.441	-10.441	-10.441	-35.489	-37.398	-72.887	12.388	-122.387	-6.327	-0.180
78	-10.438	-10.438	-10.438	-37.308	-38.363	-75.671	6.655	-127.280	-6.280	-0.180
79	-10.415	-10.415	-10.415	-33.958	-35.882	-69.839	0.000	-126.348	-5.305	-0.180
80	-10.387	-10.387	-10.387	-41.837	-35.201	-77.038	10.452	-126.738	-6.174	-0.179
81	-10.379	-10.379	-10.379	-40.521	-38.122	-78.643	6.956	-121.625	-5.238	-0.179
82	-10.371	-10.371	-10.371	-40.830	-37.606	-78.437	12.148	-127.659	-5.531	-0.179
83	-10.365	-10.365	-10.365	-32.824	-38.930	-71.754	0.000	-134.222	-5.533	-0.179
84	-10.359	-10.359	-10.359	-37.483	-39.216	-76.698	10.550	-127.079	-6.852	-0.179
85	-10.350	-10.350	-10.350	-35.131	-36.918	-72.049	7.248	-123.269	-5.804	-0.178
86	-10.348	-10.348	-10.348	-35.576	-39.972	-75.548	0.000	-141.176	-6.325	-0.178
87	-10.348	-10.348	-10.348	-33.530	-40.109	-73.638	10.639	-122.049	-5.163	-0.178
88	-10.346	-10.346	-10.346	-34.975	-37.015	-71.990	0.000	-125.295	-5.370	-0.178
89	-10.336	-10.336	-10.336	-41.276	-35.471	-76.746	3.906	-128.254	-5.783	-0.178
90	-10.323	-10.323	-10.323	-37.984	-38.359	-76.342	4.666	-124.682	-5.464	-0.178
91	-10.308	-10.308	-10.308	-40.990	-33.735	-74.725	10.269	-126.393	-5.729	-0.178
92	-10.301	-10.301	-10.301	-41.182	-34.359	-75.541	8.555	-125.481	-5.930	-0.178
93	-10.287	-10.287	-10.287	-40.688	-34.458	-75.147	0.000	-130.033	-6.200	-0.177
94	-10.270	-10.270	-10.270	-36.848	-34.714	-71.562	15.284	-126.278	-5.389	-0.177
95	-10.257	-10.257	-10.257	-38.543	-37.981	-76.525	6.495	-130.976	-5.751	-0.177
96	-10.246	-10.246	-10.246	-34.574	-35.634	-70.208	10.039	-124.191	-6.282	-0.177
97	-10.237	-10.237	-10.237	-38.299	-39.382	-77.681	4.436	-133.086	-6.776	-0.177
98	-10.235	-10.235	-10.235	-31.699	-39.975	-71.674	11.212	-120.844	-6.759	-0.176
99	-10.233	-10.233	-10.233	-40.449	-33.553	-74.001	6.061	-132.068	-6.179	-0.176
100	-10.232	-10.232	-10.232	-36.495	-36.696	-73.190	7.898	-123.385	-6.789	-0.176
101	-10.227	-10.227	-10.227	-34.228	-37.476	-71.704	0.000	-129.859	-6.661	-0.176
102	-10.225	-10.225	-10.225	-41.158	-33.507	-74.665	11.435	-122.591	-5.657	-0.176
103	-10.217	-10.217	-10.217	-39.681	-32.259	-71.939	9.025	-127.436	-5.004	-0.176
104	-10.195	-10.195	-10.195	-34.389	-35.050	-69.438	7.087	-117.664	-5.096	-0.176
105	-10.171	-10.171	-10.171	-41.722	-32.909	-74.631	8.962	-127.907	-5.903	-0.175
106	-10.159	-10.159	-10.159	-31.307	-37.638	-68.945	11.924	-124.209	-5.707	-0.175
107	-10.103	-10.103	-10.103	-40.550	-33.611	-74.161	7.358	-122.957	-5.140	-0.174
108	-10.068	-10.068	-10.068	-38.775	-35.677	-74.452	4.773	-131.610	-5.967	-0.174
109	-10.047	-10.047	-10.047	-35.695	-37.187	-72.882	12.038	-123.770	-5.643	-0.173
110	-10.046	-10.046	-10.046	-36.128	-36.067	-72.195	7.505	-132.212	-5.786	-0.173
111	-10.032	-10.032	-10.032	-41.833	-34.164	-75.998	11.897	-132.400	-6.082	-0.173
112	-10.030	-10.030	-10.030	-39.714	-35.293	-75.007	0.000	-133.597	-5.649	-0.173
113	-9.981	-9.981	-9.981	-37.167	-36.027	-73.195	6.130	-125.135	-5.779	-0.172
114	-9.944	-9.944	-9.944	-40.070	-34.707	-74.777	10.670	-123.441	-5.582	-0.171
115	-9.913	-9.913	-9.913	-34.968	-38.234	-73.203	13.134	-120.462	-5.704	-0.171
116	-9.898	-9.898	-9.898	-34.361	-37.625	-71.986	4.994	-124.547	-6.333	-0.171
117	-9.888	-9.888	-9.888	-41.316	-32.664	-73.979	11.585	-119.376	-5.783	-0.170
118	-9.884	-9.884	-9.884	-38.787	-37.981	-76.767	7.120	-123.166	-6.424	-0.170

119	-9.852	-9.852	-9.852	-36.175	-36.274	-72.449	3.069	-125.032	-5.824	-0.170
120	-9.846	-9.846	-9.846	-40.748	-34.142	-74.890	5.779	-127.640	-5.977	-0.170
121	-9.809	-9.809	-9.809	-40.131	-35.635	-75.765	8.949	-123.545	-5.857	-0.169
122	-9.805	-9.805	-9.805	-38.166	-34.970	-73.136	13.914	-127.960	-5.281	-0.169
123	-9.805	-9.805	-9.805	-27.733	-39.381	-67.114	9.810	-122.283	-5.939	-0.169
124	-9.786	-9.786	-9.786	-40.249	-31.504	-71.754	0.000	-126.347	-5.816	-0.169
125	-9.761	-9.761	-9.761	-38.679	-37.594	-76.274	11.125	-125.884	-5.819	-0.168
126	-9.755	-9.755	-9.755	-33.445	-37.734	-71.179	0.000	-127.027	-5.801	-0.168
127	-9.726	-9.726	-9.726	-39.872	-34.983	-74.855	5.144	-127.277	-5.912	-0.168
128	-9.724	-9.724	-9.724	-41.128	-33.811	-74.939	4.756	-124.813	-6.739	-0.168
129	-9.716	-9.716	-9.716	-29.329	-39.505	-68.834	8.381	-118.498	-5.931	-0.168
130	-9.705	-9.705	-9.705	-36.339	-38.118	-74.457	10.477	-122.414	-6.862	-0.167
131	-9.699	-9.699	-9.699	-37.146	-34.685	-71.831	7.644	-127.928	-5.628	-0.167
132	-9.695	-9.695	-9.695	-34.527	-38.089	-72.616	0.000	-127.101	-5.790	-0.167
133	-9.669	-9.669	-9.669	-38.262	-35.621	-73.883	5.680	-122.860	-6.308	-0.167
134	-9.666	-9.666	-9.666	-36.160	-34.822	-70.981	10.973	-127.455	-5.940	-0.167
135	-9.631	-9.631	-9.631	-34.717	-34.972	-69.689	8.491	-125.089	-5.335	-0.166
136	-9.629	-9.629	-9.629	-33.402	-35.121	-68.524	0.000	-125.786	-5.985	-0.166
137	-9.609	-9.609	-9.609	-38.796	-34.183	-72.980	6.261	-128.015	-6.212	-0.166
138	-9.596	-9.596	-9.596	-39.415	-34.663	-74.079	0.000	-124.305	-5.859	-0.165
139	-9.593	-9.593	-9.593	-38.288	-36.596	-74.884	5.418	-127.539	-5.919	-0.165
140	-9.590	-9.590	-9.590	-28.511	-37.378	-65.889	10.598	-122.669	-6.620	-0.165
141	-9.544	-9.544	-9.544	-40.098	-35.594	-75.692	3.590	-134.323	-5.561	-0.165
142	-9.442	-9.442	-9.442	-39.789	-33.416	-73.204	7.966	-125.361	-5.679	-0.163
143	-9.427	-9.427	-9.427	-38.949	-36.784	-75.733	10.956	-123.430	-6.729	-0.163
144	-9.412	-9.412	-9.412	-37.057	-33.292	-70.348	0.000	-126.523	-6.090	-0.162
145	-9.337	-9.337	-9.337	-40.519	-35.613	-76.132	7.309	-127.920	-5.314	-0.161
146	-9.327	-9.327	-9.327	-38.315	-37.526	-75.841	6.660	-128.119	-4.859	-0.161
147	-9.309	-9.309	-9.309	-32.660	-38.261	-70.921	7.007	-126.156	-5.808	-0.161
148	-9.121	-9.121	-9.121	-32.391	-37.011	-69.403	8.267	-124.089	-5.810	-0.157

**Tab. 7:** Docking-Ergebnis für Ligand **2** in der *open gate*-Konformation (1KLF) von FimH.

	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-9.891	-9.891	-9.891	-38.936	-35.018	-73.955	8.583	-101.906	-5.379	-0.155
2	-9.891	-9.891	-9.891	-30.619	-38.402	-69.022	13.060	-90.774	-4.667	-0.155
3	-9.863	-9.863	-9.863	-36.111	-36.968	-73.079	0.000	-94.603	-4.275	-0.154
4	-9.860	-9.860	-9.860	-35.171	-36.847	-72.018	13.006	-90.079	-5.547	-0.154
5	-9.750	-9.750	-9.750	-37.322	-32.802	-70.125	6.763	-89.035	-5.798	-0.152
6	-9.541	-9.541	-9.541	-28.248	-37.704	-65.953	10.015	-80.876	-4.723	-0.149
7	-9.430	-9.430	-9.430	-35.818	-36.114	-71.932	8.743	-85.816	-5.347	-0.147
8	-9.403	-9.403	-9.403	-36.086	-35.636	-71.721	22.335	-90.182	-4.606	-0.147
9	-9.362	-9.362	-9.362	-31.646	-37.603	-69.249	8.063	-91.967	-6.072	-0.146
10	-9.243	-9.243	-9.243	-33.323	-36.574	-69.897	20.337	-86.767	-3.949	-0.144
11	-9.186	-9.186	-9.186	-26.925	-31.592	-58.517	11.813	-77.164	-6.162	-0.144

12	-9.165	-9.165	-9.165	-34.629	-33.491	-68.120	9.529	-79.507	-5.147	-0.143
13	-9.163	-9.163	-9.163	-31.240	-31.853	-63.093	0.000	-94.768	-5.854	-0.143
14	-9.158	-9.158	-9.158	-33.932	-36.163	-70.095	21.139	-94.756	-4.325	-0.143
15	-9.122	-9.122	-9.122	-34.440	-35.276	-69.716	6.044	-83.597	-4.672	-0.143
16	-9.039	-9.039	-9.039	-25.422	-35.856	-61.278	0.000	-88.873	-4.690	-0.141
17	-9.031	-9.031	-9.031	-36.584	-34.601	-71.185	6.975	-91.285	-5.948	-0.141
18	-8.991	-8.991	-8.991	-33.997	-35.711	-69.708	11.612	-86.439	-5.773	-0.140
19	-8.990	-8.990	-8.990	-28.832	-37.453	-66.286	19.953	-87.159	-3.695	-0.140
20	-8.987	-8.987	-8.987	-36.123	-34.123	-70.246	7.703	-85.206	-4.223	-0.140
21	-8.971	-8.971	-8.971	-34.217	-37.329	-71.546	13.096	-94.029	-5.369	-0.140
22	-8.955	-8.955	-8.955	-29.289	-39.665	-68.954	19.661	-91.037	-4.387	-0.140
23	-8.953	-8.953	-8.953	-36.958	-32.407	-69.365	18.695	-81.443	-5.528	-0.140
24	-8.944	-8.944	-8.944	-41.017	-32.807	-73.824	22.121	-96.350	-5.194	-0.140
25	-8.943	-8.943	-8.943	-26.992	-35.931	-62.923	6.163	-77.866	-4.383	-0.140
26	-8.881	-8.881	-8.881	-29.709	-36.663	-66.371	13.283	-87.779	-6.271	-0.139
27	-8.864	-8.864	-8.864	-25.272	-40.669	-65.941	19.202	-88.972	-5.310	-0.138
28	-8.819	-8.819	-8.819	-32.918	-33.819	-66.737	7.338	-82.028	-3.538	-0.138
29	-8.803	-8.803	-8.803	-37.638	-31.170	-68.808	15.803	-86.515	-4.994	-0.138
30	-8.786	-8.786	-8.786	-31.401	-34.503	-65.904	8.336	-85.613	-4.494	-0.137
31	-8.768	-8.768	-8.768	-32.717	-34.833	-67.550	14.622	-94.024	-5.757	-0.137
32	-8.761	-8.761	-8.761	-33.432	-34.708	-68.140	11.399	-90.263	-4.656	-0.137
33	-8.733	-8.733	-8.733	-20.997	-37.841	-58.838	5.708	-84.103	-4.552	-0.136
34	-8.716	-8.716	-8.716	-28.712	-38.628	-67.340	9.178	-102.142	-4.422	-0.136
35	-8.684	-8.684	-8.684	-26.897	-36.580	-63.477	8.200	-85.638	-4.061	-0.136
36	-8.683	-8.683	-8.683	-33.355	-35.665	-69.020	9.989	-85.673	-4.505	-0.136
37	-8.678	-8.678	-8.678	-33.358	-35.027	-68.384	7.071	-83.197	-4.664	-0.136
38	-8.658	-8.658	-8.658	-30.549	-35.415	-65.964	13.380	-92.728	-4.867	-0.135
39	-8.647	-8.647	-8.647	-33.220	-34.024	-67.244	5.304	-83.944	-4.309	-0.135
40	-8.638	-8.638	-8.638	-36.222	-32.203	-68.426	10.608	-89.100	-4.333	-0.135
41	-8.598	-8.598	-8.598	-26.183	-36.377	-62.560	15.425	-89.863	-3.515	-0.134
42	-8.577	-8.577	-8.577	-35.824	-29.721	-65.545	14.175	-75.149	-2.140	-0.134
43	-8.574	-8.574	-8.574	-30.131	-34.442	-64.573	7.909	-80.399	-4.202	-0.134
44	-8.523	-8.523	-8.523	-29.146	-38.649	-67.794	16.531	-96.373	-4.715	-0.133
45	-8.512	-8.512	-8.512	-26.716	-35.511	-62.227	9.602	-81.446	-3.486	-0.133
46	-8.510	-8.510	-8.510	-27.342	-36.815	-64.157	11.779	-82.753	-5.696	-0.133
47	-8.484	-8.484	-8.484	-29.211	-34.052	-63.262	5.857	-83.001	-5.432	-0.133
48	-8.467	-8.467	-8.467	-33.961	-33.761	-67.722	10.276	-79.992	-3.884	-0.132
49	-8.444	-8.444	-8.444	-23.653	-37.779	-61.432	7.011	-71.388	-5.309	-0.132
50	-8.425	-8.425	-8.425	-31.527	-39.126	-70.653	27.027	-91.951	-4.927	-0.132
51	-8.375	-8.375	-8.375	-22.748	-41.776	-64.523	6.162	-97.612	-5.111	-0.131
52	-8.357	-8.357	-8.357	-36.700	-30.887	-67.587	12.989	-84.120	-4.524	-0.131
53	-8.343	-8.343	-8.343	-29.831	-31.789	-61.620	11.208	-73.503	-5.114	-0.130
54	-8.342	-8.342	-8.342	-30.021	-34.957	-64.978	10.724	-78.936	-4.057	-0.130
55	-8.337	-8.337	-8.337	-34.158	-35.772	-69.930	0.000	-90.638	-3.573	-0.130
56	-8.327	-8.327	-8.327	-34.054	-36.093	-70.147	18.808	-92.588	-5.061	-0.130
57	-8.319	-8.319	-8.319	-36.226	-36.227	-72.454	7.055	-92.787	-4.321	-0.130



58	-8.295	-8.295	-8.295	-29.451	-35.682	-65.133	8.332	-79.477	-4.152	-0.130
59	-8.293	-8.293	-8.293	-27.095	-34.932	-62.027	5.469	-77.780	-2.140	-0.130
60	-8.290	-8.290	-8.290	-34.470	-31.890	-66.360	15.400	-81.478	-5.199	-0.130
61	-8.290	-8.290	-8.290	-33.995	-32.113	-66.108	0.000	-89.796	-5.277	-0.130
62	-8.290	-8.290	-8.290	-30.644	-34.429	-65.073	7.348	-84.749	-4.848	-0.130
63	-8.247	-8.247	-8.247	-31.722	-31.492	-63.214	5.548	-88.188	-4.709	-0.129
64	-8.246	-8.246	-8.246	-23.103	-37.031	-60.135	8.590	-85.567	-4.122	-0.129
65	-8.240	-8.240	-8.240	-26.256	-26.771	-53.027	0.000	-77.711	-4.539	-0.129
66	-8.234	-8.234	-8.234	-30.261	-33.013	-63.273	11.719	-81.406	-4.993	-0.129
67	-8.208	-8.208	-8.208	-30.985	-37.501	-68.486	10.060	-77.581	-4.855	-0.128
68	-8.192	-8.192	-8.192	-34.286	-29.285	-63.571	9.963	-77.801	-3.997	-0.128
69	-8.183	-8.183	-8.183	-32.651	-35.255	-67.907	14.759	-89.731	-4.542	-0.128
70	-8.153	-8.153	-8.153	-27.897	-31.441	-59.337	0.000	-78.373	-4.965	-0.127
71	-8.097	-8.097	-8.097	-29.460	-32.634	-62.095	9.224	-71.657	-3.301	-0.127
72	-8.079	-8.079	-8.079	-27.179	-34.509	-61.688	13.129	-80.109	-4.402	-0.126
73	-8.051	-8.051	-8.051	-29.571	-33.852	-63.423	15.195	-81.435	-4.623	-0.126
74	-8.017	-8.017	-8.017	-32.057	-34.105	-66.162	10.483	-91.199	-4.503	-0.125
75	-7.999	-7.999	-7.999	-28.317	-33.082	-61.399	9.411	-83.824	-4.661	-0.125
76	-7.975	-7.975	-7.975	-30.640	-33.912	-64.552	21.490	-79.230	-4.087	-0.125
77	-7.971	-7.971	-7.971	-28.308	-35.812	-64.119	0.000	-87.873	-4.331	-0.125
78	-7.968	-7.968	-7.968	-33.207	-33.055	-66.261	10.958	-80.551	-3.901	-0.124
79	-7.962	-7.962	-7.962	-21.959	-38.008	-59.968	10.119	-84.188	-4.330	-0.124
80	-7.948	-7.948	-7.948	-29.866	-34.088	-63.954	4.880	-83.306	-4.710	-0.124
81	-7.946	-7.946	-7.946	-27.142	-36.459	-63.601	14.784	-87.849	-4.929	-0.124
82	-7.927	-7.927	-7.927	-26.687	-36.417	-63.103	13.790	-79.168	-4.113	-0.124
83	-7.914	-7.914	-7.914	-34.706	-33.941	-68.647	14.138	-89.353	-4.111	-0.124
84	-7.828	-7.828	-7.828	-25.169	-35.336	-60.505	9.558	-83.104	-3.828	-0.122
85	-7.824	-7.824	-7.824	-28.616	-34.864	-63.479	6.406	-94.108	-4.534	-0.122
86	-7.813	-7.813	-7.813	-24.754	-41.360	-66.114	12.110	-89.406	-4.241	-0.122
87	-7.800	-7.800	-7.800	-32.676	-32.944	-65.621	5.868	-78.012	-3.578	-0.122
88	-7.762	-7.762	-7.762	-34.566	-31.899	-66.465	0.000	-91.550	-4.704	-0.121
89	-7.748	-7.748	-7.748	-28.606	-38.010	-66.616	11.991	-91.012	-4.254	-0.121
90	-7.682	-7.682	-7.682	-29.152	-31.648	-60.800	5.762	-80.960	-4.349	-0.120
91	-7.635	-7.635	-7.635	-28.803	-29.136	-57.939	18.713	-65.700	-4.017	-0.119
92	-7.632	-7.632	-7.632	-32.577	-28.382	-60.959	0.000	-77.822	-4.368	-0.119
93	-7.627	-7.627	-7.627	-29.976	-32.520	-62.496	15.631	-77.022	-2.547	-0.119
94	-7.621	-7.621	-7.621	-16.469	-31.706	-48.175	11.639	-81.303	-4.375	-0.119
95	-7.563	-7.563	-7.563	-26.981	-37.253	-64.235	6.174	-94.567	-4.724	-0.118
96	-7.470	-7.470	-7.470	-30.195	-37.972	-68.166	13.823	-77.008	-4.382	-0.117
97	-7.458	-7.458	-7.458	-20.601	-42.827	-63.427	6.811	-89.975	-4.661	-0.117
98	-7.386	-7.386	-7.386	-32.044	-32.642	-64.686	4.937	-83.471	-3.713	-0.115
99	-7.274	-7.274	-7.274	-24.847	-32.673	-57.521	18.305	-68.998	-1.772	-0.114
100	-7.268	-7.268	-7.268	-23.739	-43.941	-67.681	11.629	-97.553	-4.208	-0.114
101	-6.893	-6.893	-6.893	-33.981	-27.011	-60.992	6.548	-82.986	-3.626	-0.108
102	-6.787	-6.787	-6.787	-24.740	-33.807	-58.547	18.556	-80.625	-3.732	-0.106
103	-6.631	-6.631	-6.631	-20.886	-34.668	-55.554	24.678	-64.825	-3.846	-0.104

104	-6.594	-6.594	-6.594	-33.650	-29.208	-62.858	11.369	-73.075	-3.866	-0.103
105	-6.591	-6.591	-6.591	-28.183	-21.625	-49.808	6.252	-62.384	-2.077	-0.103
106	-5.687	-5.687	-5.687	-32.182	-21.216	-53.398	4.995	-67.255	-3.440	-0.089
107	-5.526	-5.526	-5.526	-34.201	-22.955	-57.156	0.000	-75.487	-1.440	-0.086
108	-5.142	-5.142	-5.142	-36.048	-14.351	-50.399	7.593	-66.455	-2.513	-0.080
109	-5.048	-5.048	-5.048	-32.082	-18.568	-50.650	0.000	-69.512	-2.438	-0.079
110	-5.017	-5.017	-5.017	-33.439	-12.856	-46.295	5.921	-66.302	-2.135	-0.078
111	-4.809	-4.809	-4.809	-33.890	-23.076	-56.966	5.605	-71.962	-3.342	-0.075
112	-4.706	-4.706	-4.706	-37.203	-15.182	-52.384	0.000	-70.230	-1.670	-0.074
113	-4.661	-4.661	-4.661	-37.437	-13.421	-50.857	4.224	-76.180	-0.971	-0.073
114	-4.632	-4.632	-4.632	-34.268	-13.798	-48.067	0.000	-70.926	-1.920	-0.072
115	-4.299	-4.299	-4.299	-33.738	-15.982	-49.720	7.268	-66.793	-1.820	-0.067
116	-4.296	-4.296	-4.296	-32.211	-19.271	-51.482	11.731	-64.672	-1.231	-0.067
117	-4.209	-4.209	-4.209	-38.530	-13.870	-52.400	0.000	-68.058	-3.079	-0.066
118	-3.979	-3.979	-3.979	-32.387	-13.230	-45.617	0.000	-67.502	-2.070	-0.062

**Tab. 8:** Docking-Ergebnis für Ligand **2** in der *closed gate*-Konformation (1UWF) von FimH.

	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-10.859	-10.859	-10.859	-36.865	-37.959	-74.824	8.648	-120.988	-5.404	-0.170
2	-10.858	-10.858	-10.858	-36.519	-38.031	-74.550	15.707	-111.178	-4.419	-0.170
3	-10.838	-10.838	-10.838	-37.421	-34.139	-71.561	8.603	-116.682	-5.585	-0.169
4	-10.776	-10.776	-10.776	-35.999	-38.608	-74.607	8.405	-116.913	-5.160	-0.168
5	-10.550	-10.550	-10.550	-39.923	-35.960	-75.883	0.000	-119.643	-5.291	-0.165
6	-10.539	-10.539	-10.539	-41.323	-33.390	-74.713	10.668	-110.927	-5.483	-0.165
7	-10.532	-10.532	-10.532	-38.784	-33.839	-72.624	0.000	-118.508	-4.710	-0.165
8	-10.466	-10.466	-10.466	-40.680	-32.129	-72.809	10.374	-109.610	-5.258	-0.164
9	-10.464	-10.464	-10.464	-44.267	-35.629	-79.896	8.439	-121.904	-4.887	-0.164
10	-10.290	-10.290	-10.290	-44.462	-34.657	-79.119	10.551	-113.758	-5.654	-0.161
11	-10.282	-10.282	-10.282	-45.174	-35.009	-80.182	14.321	-119.636	-5.728	-0.161
12	-10.256	-10.256	-10.256	-38.062	-34.859	-72.921	4.936	-114.404	-5.283	-0.160
13	-10.248	-10.248	-10.248	-37.684	-37.802	-75.486	16.279	-114.696	-5.298	-0.160
14	-10.245	-10.245	-10.245	-37.151	-35.959	-73.110	8.767	-111.518	-5.462	-0.160
15	-10.238	-10.238	-10.238	-35.303	-36.871	-72.174	5.839	-109.786	-4.457	-0.160
16	-10.210	-10.210	-10.210	-44.364	-38.354	-82.719	9.478	-131.643	-5.712	-0.160
17	-10.168	-10.168	-10.168	-41.376	-35.420	-76.796	15.977	-117.544	-6.006	-0.159
18	-10.147	-10.147	-10.147	-39.966	-36.035	-76.000	18.801	-108.875	-5.414	-0.159
19	-10.145	-10.145	-10.145	-37.658	-34.896	-72.554	8.772	-110.997	-5.212	-0.159
20	-10.130	-10.130	-10.130	-41.069	-35.099	-76.168	6.894	-122.262	-5.842	-0.158
21	-10.088	-10.088	-10.088	-38.366	-30.199	-68.565	0.000	-114.574	-5.531	-0.158
22	-10.084	-10.084	-10.084	-39.814	-40.246	-80.060	11.183	-124.161	-5.358	-0.158
23	-10.038	-10.038	-10.038	-39.625	-33.873	-73.498	18.124	-110.148	-4.921	-0.157
24	-10.037	-10.037	-10.037	-40.199	-35.210	-75.410	8.790	-114.309	-4.793	-0.157
25	-10.035	-10.035	-10.035	-41.129	-33.236	-74.365	8.993	-115.489	-5.912	-0.157
26	-9.988	-9.988	-9.988	-40.622	-36.466	-77.089	12.988	-119.917	-6.121	-0.156

27	-9.958	-9.958	-9.958	-40.248	-36.597	-76.845	9.750	-122.311	-5.969	-0.156
28	-9.958	-9.958	-9.958	-36.048	-41.147	-77.194	0.000	-128.239	-6.767	-0.156
29	-9.956	-9.956	-9.956	-38.813	-33.898	-72.710	9.835	-117.877	-5.502	-0.156
30	-9.923	-9.923	-9.923	-40.673	-37.398	-78.071	5.180	-124.234	-6.250	-0.155
31	-9.912	-9.912	-9.912	-45.802	-32.491	-78.293	4.616	-124.781	-4.836	-0.155
32	-9.904	-9.904	-9.904	-38.044	-37.678	-75.722	8.784	-121.644	-4.465	-0.155
33	-9.901	-9.901	-9.901	-38.767	-40.222	-78.989	5.981	-119.939	-5.854	-0.155
34	-9.874	-9.874	-9.874	-43.119	-35.574	-78.693	14.724	-124.074	-5.296	-0.154
35	-9.845	-9.845	-9.845	-37.175	-35.735	-72.910	6.338	-124.138	-6.240	-0.154
36	-9.833	-9.833	-9.833	-41.233	-31.254	-72.486	7.558	-114.445	-6.079	-0.154
37	-9.791	-9.791	-9.791	-36.268	-36.179	-72.447	7.997	-115.784	-5.062	-0.153
38	-9.777	-9.777	-9.777	-40.338	-39.101	-79.439	0.000	-131.948	-6.080	-0.153
39	-9.766	-9.766	-9.766	-34.799	-36.171	-70.970	5.465	-114.004	-5.339	-0.153
40	-9.761	-9.761	-9.761	-38.014	-37.238	-75.251	8.375	-121.687	-6.033	-0.153
41	-9.735	-9.735	-9.735	-43.046	-39.017	-82.062	5.552	-112.760	-4.028	-0.152
42	-9.730	-9.730	-9.730	-41.690	-40.334	-82.024	0.000	-127.802	-6.033	-0.152
43	-9.728	-9.728	-9.728	-37.354	-35.017	-72.371	0.000	-122.375	-5.470	-0.152
44	-9.706	-9.706	-9.706	-44.399	-30.603	-75.002	8.485	-113.772	-5.748	-0.152
45	-9.700	-9.700	-9.700	-41.810	-35.447	-77.257	11.828	-129.397	-6.072	-0.152
46	-9.691	-9.691	-9.691	-41.914	-37.303	-79.217	10.417	-123.641	-5.376	-0.151
47	-9.672	-9.672	-9.672	-38.878	-35.189	-74.068	13.090	-117.002	-5.706	-0.151
48	-9.670	-9.670	-9.670	-36.147	-34.398	-70.545	7.528	-117.600	-5.617	-0.151
49	-9.659	-9.659	-9.659	-40.554	-38.895	-79.449	5.649	-117.919	-4.838	-0.151
50	-9.656	-9.656	-9.656	-42.142	-35.354	-77.496	8.778	-128.300	-5.893	-0.151
51	-9.654	-9.654	-9.654	-38.513	-32.228	-70.741	5.020	-113.120	-4.702	-0.151
52	-9.653	-9.653	-9.653	-39.003	-41.194	-80.197	5.021	-126.466	-5.794	-0.151
53	-9.633	-9.633	-9.633	-40.645	-34.959	-75.603	12.535	-113.265	-5.129	-0.151
54	-9.619	-9.619	-9.619	-40.807	-38.261	-79.068	11.600	-123.591	-6.047	-0.150
55	-9.584	-9.584	-9.584	-38.293	-39.209	-77.502	18.575	-113.255	-4.608	-0.150
56	-9.557	-9.557	-9.557	-42.224	-34.169	-76.394	19.605	-117.539	-5.852	-0.149
57	-9.542	-9.542	-9.542	-37.982	-37.176	-75.159	5.840	-123.860	-5.472	-0.149
58	-9.526	-9.526	-9.526	-40.539	-31.460	-71.999	10.026	-118.280	-5.484	-0.149
59	-9.500	-9.500	-9.500	-39.666	-33.759	-73.425	0.000	-118.865	-5.442	-0.148
60	-9.496	-9.496	-9.496	-39.216	-37.112	-76.328	0.000	-122.817	-4.183	-0.148
61	-9.492	-9.492	-9.492	-43.043	-37.471	-80.515	5.948	-127.155	-6.105	-0.148
62	-9.488	-9.488	-9.488	-41.970	-33.765	-75.735	8.070	-122.176	-5.416	-0.148
63	-9.476	-9.476	-9.476	-39.098	-39.210	-78.308	13.712	-120.804	-5.618	-0.148
64	-9.472	-9.472	-9.472	-37.469	-38.958	-76.426	4.919	-122.943	-5.509	-0.148
65	-9.472	-9.472	-9.472	-42.425	-29.106	-71.531	5.991	-116.067	-4.496	-0.148
66	-9.463	-9.463	-9.463	-33.263	-38.135	-71.398	7.240	-109.343	-6.388	-0.148
67	-9.448	-9.448	-9.448	-38.357	-34.453	-72.810	8.845	-116.737	-5.846	-0.148
68	-9.426	-9.426	-9.426	-41.684	-34.605	-76.289	7.215	-125.511	-4.810	-0.147
69	-9.426	-9.426	-9.426	-41.001	-39.692	-80.693	11.929	-126.048	-5.940	-0.147
70	-9.423	-9.423	-9.423	-39.376	-29.768	-69.144	0.000	-110.363	-5.759	-0.147
71	-9.395	-9.395	-9.395	-44.635	-36.701	-81.336	0.000	-126.843	-4.932	-0.147
72	-9.371	-9.371	-9.371	-41.629	-38.270	-79.899	12.895	-129.147	-5.677	-0.146

73	-9.363	-9.363	-9.363	-36.425	-36.021	-72.446	10.229	-113.049	-6.083	-0.146
74	-9.356	-9.356	-9.356	-40.175	-34.769	-74.944	10.964	-115.501	-5.631	-0.146
75	-9.344	-9.344	-9.344	-40.961	-34.133	-75.094	5.579	-121.846	-4.659	-0.146
76	-9.342	-9.342	-9.342	-37.816	-36.717	-74.533	18.263	-110.776	-5.458	-0.146
77	-9.339	-9.339	-9.339	-40.422	-38.412	-78.834	13.432	-118.802	-5.322	-0.146
78	-9.323	-9.323	-9.323	-37.350	-32.856	-70.206	6.766	-113.569	-4.754	-0.146
79	-9.267	-9.267	-9.267	-37.893	-36.586	-74.480	14.471	-117.153	-5.424	-0.145
80	-9.266	-9.266	-9.266	-41.196	-31.753	-72.949	12.524	-119.439	-5.549	-0.145
81	-9.255	-9.255	-9.255	-38.286	-34.082	-72.368	7.102	-113.627	-4.770	-0.145
82	-9.224	-9.224	-9.224	-44.041	-33.009	-77.051	4.680	-123.564	-5.394	-0.144
83	-9.205	-9.205	-9.205	-38.889	-33.621	-72.511	11.834	-113.386	-4.737	-0.144
84	-9.192	-9.192	-9.192	-41.353	-38.458	-79.811	12.306	-123.370	-5.279	-0.144
85	-9.155	-9.155	-9.155	-44.964	-31.123	-76.087	4.758	-122.309	-4.828	-0.143
86	-9.151	-9.151	-9.151	-45.219	-31.526	-76.745	6.251	-117.752	-4.903	-0.143
87	-9.147	-9.147	-9.147	-40.736	-31.967	-72.703	0.000	-122.024	-5.917	-0.143
88	-9.145	-9.145	-9.145	-35.525	-35.170	-70.695	8.868	-117.708	-5.806	-0.143
89	-9.143	-9.143	-9.143	-42.303	-34.774	-77.077	17.200	-110.406	-4.468	-0.143
90	-9.139	-9.139	-9.139	-37.207	-35.834	-73.041	12.971	-118.286	-4.695	-0.143
91	-9.107	-9.107	-9.107	-38.895	-34.954	-73.849	11.229	-115.813	-5.582	-0.142
92	-9.069	-9.069	-9.069	-39.616	-32.860	-72.475	7.009	-119.732	-5.490	-0.142
93	-9.059	-9.059	-9.059	-36.044	-35.428	-71.472	0.000	-116.745	-5.669	-0.142
94	-9.052	-9.052	-9.052	-43.418	-33.014	-76.433	9.342	-125.599	-5.042	-0.141
95	-9.051	-9.051	-9.051	-29.351	-35.859	-65.211	6.734	-117.553	-4.943	-0.141
96	-9.040	-9.040	-9.040	-39.823	-34.403	-74.226	18.486	-113.516	-5.367	-0.141
97	-9.033	-9.033	-9.033	-42.703	-32.055	-74.758	6.857	-119.794	-5.388	-0.141
98	-9.002	-9.002	-9.002	-39.896	-34.761	-74.658	8.329	-117.034	-5.469	-0.141
99	-8.992	-8.992	-8.992	-37.757	-35.118	-72.875	5.442	-118.957	-5.559	-0.140
100	-8.990	-8.990	-8.990	-44.157	-32.198	-76.354	6.661	-118.706	-5.204	-0.140
101	-8.980	-8.980	-8.980	-40.302	-32.983	-73.285	11.451	-121.356	-4.981	-0.140
102	-8.966	-8.966	-8.966	-40.099	-32.520	-72.619	0.000	-114.451	-4.955	-0.140
103	-8.958	-8.958	-8.958	-44.037	-28.471	-72.508	8.886	-122.179	-4.547	-0.140
104	-8.945	-8.945	-8.945	-41.948	-34.013	-75.961	6.010	-118.132	-4.504	-0.140
105	-8.934	-8.934	-8.934	-43.215	-31.798	-75.013	11.565	-115.196	-2.874	-0.140
106	-8.924	-8.924	-8.924	-40.591	-33.148	-73.739	8.838	-119.644	-5.286	-0.139
107	-8.861	-8.861	-8.861	-42.887	-33.288	-76.176	8.184	-119.315	-4.863	-0.138
108	-8.848	-8.848	-8.848	-42.501	-31.969	-74.471	8.657	-114.818	-4.508	-0.138
109	-8.802	-8.802	-8.802	-41.745	-34.863	-76.608	12.965	-118.631	-4.595	-0.138
110	-8.794	-8.794	-8.794	-44.255	-29.399	-73.654	7.403	-113.102	-5.491	-0.137
111	-8.775	-8.775	-8.775	-43.613	-33.669	-77.282	10.700	-117.038	-4.305	-0.137
112	-8.761	-8.761	-8.761	-35.887	-32.969	-68.856	9.555	-111.648	-5.084	-0.137
113	-8.687	-8.687	-8.687	-41.691	-30.491	-72.182	5.593	-120.747	-4.958	-0.136
114	-8.589	-8.589	-8.589	-37.324	-34.667	-71.991	7.410	-113.679	-5.327	-0.134
115	-8.576	-8.576	-8.576	-43.506	-31.437	-74.943	6.469	-120.052	-4.469	-0.134
116	-8.498	-8.498	-8.498	-43.724	-32.480	-76.205	13.660	-114.745	-4.604	-0.133
117	-8.492	-8.492	-8.492	-35.797	-34.643	-70.440	9.336	-108.934	-5.204	-0.133
118	-8.218	-8.218	-8.218	-43.273	-29.999	-73.272	8.314	-122.062	-4.514	-0.128

**Tab. 9:** Docking-Ergebnis für Ligand **3** in der *open gate*-Konformation (1KLF) von FimH.

	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-11.645	-11.645	-11.645	-36.535	-36.511	-73.046	0.000	-102.008	-5.861	-0.191
2	-11.518	-11.518	-11.518	-31.182	-41.741	-72.923	9.053	-102.632	-7.147	-0.189
3	-11.466	-11.466	-11.466	-28.557	-45.133	-73.690	7.914	-111.241	-6.303	-0.188
4	-11.049	-11.049	-11.049	-33.795	-38.836	-72.631	0.000	-105.146	-7.692	-0.181
5	-10.935	-10.935	-10.935	-36.541	-40.287	-76.828	21.971	-112.766	-6.538	-0.179
6	-10.884	-10.884	-10.884	-26.339	-44.654	-70.993	10.351	-109.603	-6.492	-0.178
7	-10.872	-10.872	-10.872	-36.065	-37.584	-73.649	7.447	-103.474	-6.616	-0.178
8	-10.855	-10.855	-10.855	-28.443	-42.746	-71.189	0.000	-105.362	-7.206	-0.178
9	-10.841	-10.841	-10.841	-27.683	-43.703	-71.386	7.867	-102.699	-7.973	-0.178
10	-10.790	-10.790	-10.790	-38.162	-41.531	-79.693	11.775	-113.044	-6.721	-0.177
11	-10.732	-10.732	-10.732	-33.290	-36.841	-70.132	8.922	-94.789	-5.883	-0.176
12	-10.731	-10.731	-10.731	-30.845	-37.478	-68.323	8.551	-101.319	-6.465	-0.176
13	-10.687	-10.687	-10.687	-32.949	-38.270	-71.218	7.276	-103.646	-7.301	-0.175
14	-10.679	-10.679	-10.679	-28.100	-43.584	-71.684	8.521	-102.789	-6.396	-0.175
15	-10.679	-10.679	-10.679	-32.836	-39.339	-72.175	7.348	-97.057	-7.423	-0.175
16	-10.561	-10.561	-10.561	-35.552	-40.051	-75.603	9.282	-101.507	-7.297	-0.173
17	-10.555	-10.555	-10.555	-33.940	-40.228	-74.169	15.610	-106.734	-5.653	-0.173
18	-10.535	-10.535	-10.535	-34.724	-39.500	-74.224	13.604	-106.974	-6.279	-0.173
19	-10.486	-10.486	-10.486	-37.069	-34.835	-71.904	19.727	-105.330	-7.092	-0.172
20	-10.472	-10.472	-10.472	-30.758	-40.536	-71.294	5.354	-98.285	-5.701	-0.172
21	-10.470	-10.470	-10.470	-31.624	-40.315	-71.939	12.561	-93.083	-6.049	-0.172
22	-10.469	-10.469	-10.469	-34.537	-39.714	-74.251	18.019	-107.226	-6.565	-0.172
23	-10.407	-10.407	-10.407	-24.374	-41.715	-66.089	0.000	-104.280	-5.639	-0.171
24	-10.400	-10.400	-10.400	-35.606	-36.054	-71.660	12.442	-96.435	-6.456	-0.170
25	-10.393	-10.393	-10.393	-31.513	-40.573	-72.086	0.000	-107.105	-6.576	-0.170
26	-10.390	-10.390	-10.390	-27.585	-45.218	-72.803	10.290	-109.934	-7.817	-0.170
27	-10.340	-10.340	-10.340	-32.870	-39.407	-72.277	0.000	-93.077	-5.908	-0.170
28	-10.311	-10.311	-10.311	-32.308	-39.918	-72.227	14.016	-105.990	-6.543	-0.169
29	-10.308	-10.308	-10.308	-26.166	-45.196	-71.362	10.152	-106.608	-5.690	-0.169
30	-10.299	-10.299	-10.299	-35.632	-39.198	-74.830	0.000	-103.781	-6.463	-0.169
31	-10.284	-10.284	-10.284	-29.033	-38.084	-67.117	12.615	-99.172	-7.572	-0.169
32	-10.266	-10.266	-10.266	-27.759	-39.462	-67.221	15.687	-96.524	-5.433	-0.168
33	-10.265	-10.265	-10.265	-26.728	-42.058	-68.787	5.112	-96.685	-6.915	-0.168
34	-10.251	-10.251	-10.251	-23.196	-41.323	-64.519	10.247	-100.243	-7.637	-0.168
35	-10.245	-10.245	-10.245	-29.209	-43.016	-72.225	8.236	-100.545	-7.405	-0.168
36	-10.240	-10.240	-10.240	-32.572	-36.067	-68.640	11.007	-98.508	-5.706	-0.168
37	-10.231	-10.231	-10.231	-30.431	-37.263	-67.694	5.974	-95.088	-7.468	-0.168
38	-10.226	-10.226	-10.226	-33.195	-39.912	-73.107	14.129	-102.153	-5.526	-0.168
39	-10.220	-10.220	-10.220	-30.569	-39.415	-69.985	9.341	-100.819	-7.092	-0.168
40	-10.205	-10.205	-10.205	-30.103	-40.061	-70.165	6.904	-115.443	-8.039	-0.167
41	-10.201	-10.201	-10.201	-30.513	-38.287	-68.800	7.623	-98.004	-6.194	-0.167
42	-10.142	-10.142	-10.142	-28.501	-39.809	-68.309	8.986	-100.956	-7.577	-0.166

43	-10.131	-10.131	-10.131	-30.998	-38.402	-69.399	11.737	-91.199	-6.361	-0.166
44	-10.120	-10.120	-10.120	-30.228	-38.772	-69.000	11.878	-102.894	-5.869	-0.166
45	-10.117	-10.117	-10.117	-36.001	-38.042	-74.043	8.727	-104.409	-8.005	-0.166
46	-10.095	-10.095	-10.095	-30.281	-41.192	-71.473	10.539	-95.664	-5.993	-0.165
47	-10.079	-10.079	-10.079	-32.239	-37.203	-69.441	0.000	-95.945	-5.643	-0.165
48	-10.070	-10.070	-10.070	-34.310	-36.411	-70.721	8.926	-98.390	-6.736	-0.165
49	-10.044	-10.044	-10.044	-23.011	-46.634	-69.644	8.189	-98.542	-6.729	-0.165
50	-10.034	-10.034	-10.034	-29.381	-39.451	-68.832	8.690	-108.047	-7.650	-0.164
51	-10.033	-10.033	-10.033	-29.268	-40.121	-69.390	6.124	-99.511	-5.797	-0.164
52	-10.029	-10.029	-10.029	-30.399	-39.989	-70.387	9.869	-102.234	-6.547	-0.164
53	-9.942	-9.942	-9.942	-34.297	-35.976	-70.272	7.303	-108.551	-6.742	-0.163
54	-9.890	-9.890	-9.890	-38.861	-35.131	-73.992	0.000	-107.065	-7.197	-0.162
55	-9.850	-9.850	-9.850	-36.514	-38.938	-75.452	15.675	-109.819	-5.666	-0.161
56	-9.840	-9.840	-9.840	-33.709	-37.079	-70.788	13.320	-94.508	-5.759	-0.161
57	-9.828	-9.828	-9.828	-36.856	-37.412	-74.268	15.441	-97.141	-5.482	-0.161
58	-9.800	-9.800	-9.800	-34.985	-38.513	-73.498	0.000	-104.657	-6.212	-0.161
59	-9.771	-9.771	-9.771	-35.280	-38.227	-73.507	6.950	-106.045	-6.066	-0.160
60	-9.754	-9.754	-9.754	-32.040	-36.887	-68.927	6.946	-94.506	-6.723	-0.160
61	-9.723	-9.723	-9.723	-27.914	-42.413	-70.327	9.762	-89.098	-5.475	-0.159
62	-9.645	-9.645	-9.645	-32.681	-37.125	-69.806	11.776	-103.864	-6.187	-0.158
63	-9.642	-9.642	-9.642	-37.238	-37.925	-75.163	7.423	-105.097	-5.698	-0.158
64	-9.608	-9.608	-9.608	-32.931	-37.264	-70.196	11.355	-99.966	-5.875	-0.158
65	-9.608	-9.608	-9.608	-34.177	-37.101	-71.278	0.000	-107.299	-6.370	-0.158
66	-9.585	-9.585	-9.585	-30.796	-38.374	-69.170	9.235	-100.467	-6.125	-0.157
67	-9.550	-9.550	-9.550	-33.720	-33.538	-67.257	10.437	-95.422	-4.073	-0.157
68	-9.525	-9.525	-9.525	-35.489	-35.143	-70.633	15.410	-98.413	-5.637	-0.156
69	-9.514	-9.514	-9.514	-32.659	-33.567	-66.225	10.252	-86.778	-6.236	-0.156
70	-9.496	-9.496	-9.496	-28.677	-36.219	-64.896	7.437	-92.666	-6.396	-0.156
71	-9.491	-9.491	-9.491	-34.581	-37.419	-72.000	0.000	-104.996	-6.119	-0.156
72	-9.441	-9.441	-9.441	-30.938	-38.430	-69.368	0.000	-99.868	-5.938	-0.155
73	-9.423	-9.423	-9.423	-35.710	-32.241	-67.951	10.979	-92.220	-5.822	-0.154
74	-9.410	-9.410	-9.410	-27.352	-43.044	-70.396	11.173	-100.218	-7.330	-0.154
75	-9.390	-9.390	-9.390	-33.395	-38.383	-71.777	12.966	-94.458	-6.093	-0.154
76	-9.351	-9.351	-9.351	-25.851	-38.118	-63.969	8.419	-96.359	-5.928	-0.153
77	-9.349	-9.349	-9.349	-31.187	-38.921	-70.109	4.597	-98.601	-6.159	-0.153
78	-9.348	-9.348	-9.348	-27.738	-38.504	-66.241	3.727	-97.341	-6.437	-0.153
79	-9.339	-9.339	-9.339	-17.395	-37.415	-54.811	9.763	-97.779	-4.925	-0.153
80	-9.321	-9.321	-9.321	-29.225	-37.999	-67.225	0.000	-92.691	-6.341	-0.153
81	-9.139	-9.139	-9.139	-23.276	-39.680	-62.956	10.542	-89.660	-5.491	-0.150
82	-9.133	-9.133	-9.133	-32.323	-38.210	-70.533	5.938	-102.222	-6.196	-0.150
83	-9.123	-9.123	-9.123	-30.104	-37.651	-67.755	9.435	-93.690	-5.699	-0.150
84	-9.121	-9.121	-9.121	-34.655	-36.226	-70.881	6.528	-100.667	-6.557	-0.150
85	-9.064	-9.064	-9.064	-34.115	-34.749	-68.864	0.000	-104.946	-6.568	-0.149
86	-8.822	-8.822	-8.822	-32.274	-36.743	-69.016	8.377	-99.534	-5.755	-0.145
87	-8.662	-8.662	-8.662	-30.260	-40.153	-70.412	12.206	-118.857	-6.854	-0.142
88	-8.461	-8.461	-8.461	-40.597	-35.964	-76.561	8.239	-119.492	-5.977	-0.139

89 | -7.982 | -7.982 | -7.982 | -23.031 | -39.102 | -62.133 | 8.676 | -92.880 | -3.925 | -0.131

**Tab. 10:** Docking-Ergebnis für Ligand **3** in der *closed gate*-Konformation (1UWF) von FimH.

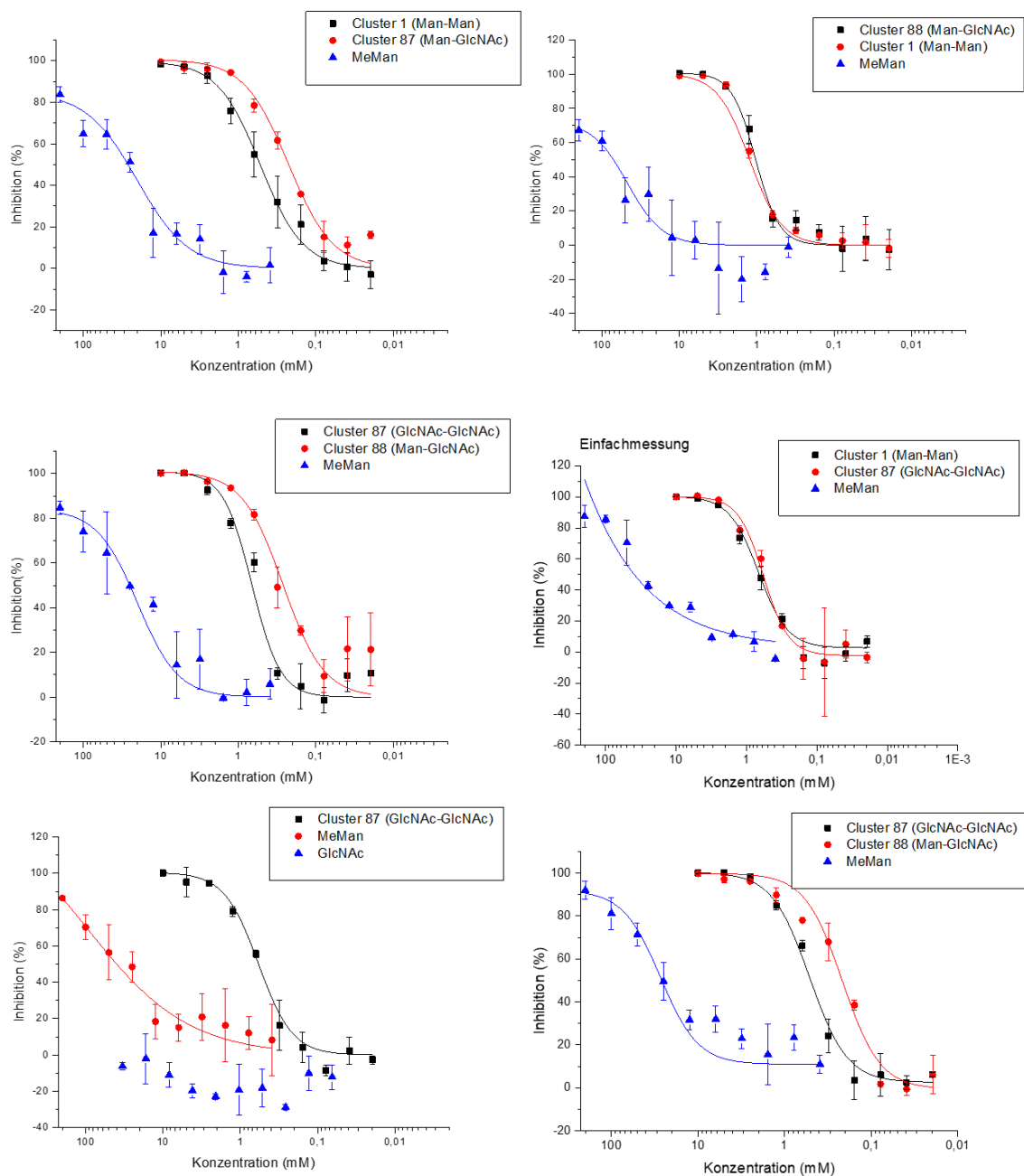
	docking score	XP GScore	glide gscore	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand efficiency
1	-11.481	-11.481	-11.481	-36.934	-37.478	-74.411	8.963	-124.659	-6.818	-0.188
2	-11.480	-11.480	-11.480	-38.867	-37.612	-76.479	9.291	-127.447	-4.907	-0.188
3	-11.366	-11.366	-11.366	-39.258	-34.629	-73.887	5.247	-122.319	-6.516	-0.186
4	-11.340	-11.340	-11.340	-35.089	-45.000	-80.089	7.215	-134.424	-7.950	-0.186
5	-11.329	-11.329	-11.329	-33.483	-38.166	-71.648	13.158	-118.363	-4.848	-0.186
6	-11.284	-11.284	-11.284	-38.372	-37.911	-76.283	7.640	-128.075	-5.824	-0.185
7	-11.153	-11.153	-11.153	-31.563	-41.946	-73.508	10.855	-131.703	-7.650	-0.183
8	-11.127	-11.127	-11.127	-36.950	-40.546	-77.496	10.190	-132.029	-6.482	-0.182
9	-11.027	-11.027	-11.027	-38.423	-35.277	-73.700	4.858	-123.770	-5.226	-0.181
10	-10.927	-10.927	-10.927	-35.191	-39.418	-74.609	8.942	-127.640	-6.837	-0.179
11	-10.909	-10.909	-10.909	-36.616	-36.348	-72.963	5.942	-130.048	-5.501	-0.179
12	-10.907	-10.907	-10.907	-43.066	-34.249	-77.315	10.843	-122.793	-6.667	-0.179
13	-10.905	-10.905	-10.905	-39.103	-35.059	-74.162	6.190	-122.968	-7.119	-0.179
14	-10.773	-10.773	-10.773	-37.754	-37.735	-75.489	6.159	-126.645	-5.899	-0.177
15	-10.763	-10.763	-10.763	-33.789	-43.891	-77.679	7.494	-130.743	-5.667	-0.176
16	-10.762	-10.762	-10.762	-41.483	-39.301	-80.784	18.334	-129.803	-5.789	-0.176
17	-10.757	-10.757	-10.757	-34.026	-37.848	-71.874	19.603	-121.880	-5.636	-0.176
18	-10.743	-10.743	-10.743	-35.722	-41.703	-77.426	12.819	-122.747	-5.225	-0.176
19	-10.682	-10.682	-10.682	-35.857	-37.746	-73.604	4.971	-128.605	-6.289	-0.175
20	-10.675	-10.675	-10.675	-38.667	-35.498	-74.165	6.749	-122.847	-5.684	-0.175
21	-10.670	-10.670	-10.670	-29.908	-41.786	-71.694	7.520	-128.629	-6.787	-0.175
22	-10.656	-10.656	-10.656	-38.517	-31.526	-70.043	0.000	-121.283	-6.707	-0.175
23	-10.643	-10.643	-10.643	-37.744	-35.192	-72.937	10.004	-122.777	-6.443	-0.174
24	-10.605	-10.605	-10.605	-38.016	-35.194	-73.210	7.422	-123.166	-5.313	-0.174
25	-10.549	-10.549	-10.549	-45.145	-34.315	-79.460	6.391	-133.864	-6.746	-0.173
26	-10.542	-10.542	-10.542	-43.873	-31.268	-75.140	9.656	-125.697	-5.883	-0.173
27	-10.535	-10.535	-10.535	-32.165	-40.880	-73.045	13.299	-122.483	-4.861	-0.173
28	-10.492	-10.492	-10.492	-42.143	-35.501	-77.644	9.114	-129.642	-6.162	-0.172
29	-10.484	-10.484	-10.484	-35.272	-38.675	-73.946	0.000	-124.026	-6.201	-0.172
30	-10.477	-10.477	-10.477	-32.384	-42.830	-75.214	13.532	-124.124	-6.633	-0.172
31	-10.469	-10.469	-10.469	-25.997	-39.646	-65.643	8.711	-125.671	-5.697	-0.172
32	-10.466	-10.466	-10.466	-35.411	-37.837	-73.249	5.659	-124.014	-6.259	-0.172
33	-10.414	-10.414	-10.414	-34.453	-37.335	-71.788	8.221	-125.606	-5.969	-0.171
34	-10.403	-10.403	-10.403	-39.247	-37.401	-76.647	11.057	-125.592	-5.876	-0.171
35	-10.377	-10.377	-10.377	-40.755	-36.693	-77.448	17.246	-124.058	-5.785	-0.170
36	-10.368	-10.368	-10.368	-41.851	-33.431	-75.282	7.319	-122.423	-5.400	-0.170
37	-10.353	-10.353	-10.353	-38.276	-37.689	-75.965	4.942	-139.978	-6.658	-0.170
38	-10.326	-10.326	-10.326	-38.908	-37.679	-76.587	12.718	-128.032	-5.873	-0.169
39	-10.319	-10.319	-10.319	-43.851	-34.632	-78.482	0.000	-127.098	-5.837	-0.169
40	-10.305	-10.305	-10.305	-44.965	-34.374	-79.339	5.081	-126.524	-6.086	-0.169

41	-10.288	-10.288	-10.288	-35.870	-39.389	-75.259	9.084	-127.405	-6.309	-0.169
42	-10.269	-10.269	-10.269	-35.139	-40.809	-75.948	18.766	-127.088	-6.894	-0.168
43	-10.256	-10.256	-10.256	-42.118	-33.223	-75.341	9.778	-123.245	-5.500	-0.168
44	-10.246	-10.246	-10.246	-37.262	-38.616	-75.878	12.333	-127.569	-6.596	-0.168
45	-10.245	-10.245	-10.245	-35.329	-37.710	-73.039	5.236	-128.696	-6.700	-0.168
46	-10.229	-10.229	-10.229	-39.972	-39.984	-79.956	11.844	-127.450	-5.937	-0.168
47	-10.206	-10.206	-10.206	-39.477	-41.073	-80.550	10.750	-133.090	-6.419	-0.167
48	-10.187	-10.187	-10.187	-34.027	-39.297	-73.324	0.000	-116.618	-7.576	-0.167
49	-10.182	-10.182	-10.182	-37.079	-37.253	-74.331	10.089	-128.176	-5.970	-0.167
50	-10.157	-10.157	-10.157	-34.455	-39.343	-73.798	0.000	-128.384	-5.966	-0.167
51	-10.113	-10.113	-10.113	-37.066	-37.037	-74.104	6.277	-121.882	-6.558	-0.166
52	-10.097	-10.097	-10.097	-30.180	-39.491	-69.672	13.506	-120.168	-6.839	-0.166
53	-10.082	-10.082	-10.082	-35.193	-37.024	-72.217	3.823	-123.736	-5.897	-0.165
54	-10.078	-10.078	-10.078	-46.847	-33.100	-79.947	7.755	-134.460	-6.858	-0.165
55	-10.056	-10.056	-10.056	-44.137	-34.126	-78.263	9.617	-127.581	-5.799	-0.165
56	-10.041	-10.041	-10.041	-39.064	-37.542	-76.606	11.034	-121.952	-5.733	-0.165
57	-10.039	-10.039	-10.039	-36.568	-36.434	-73.002	11.889	-132.343	-6.038	-0.165
58	-10.015	-10.015	-10.015	-34.834	-40.934	-75.768	14.338	-133.696	-5.775	-0.164
59	-10.012	-10.012	-10.012	-31.194	-41.450	-72.644	8.429	-124.304	-6.028	-0.164
60	-10.000	-10.000	-10.000	-39.898	-40.764	-80.662	4.515	-135.747	-6.437	-0.164
61	-9.987	-9.987	-9.987	-31.697	-38.809	-70.506	12.986	-123.726	-5.994	-0.164
62	-9.959	-9.959	-9.959	-40.177	-36.125	-76.301	12.712	-129.296	-5.305	-0.163
63	-9.948	-9.948	-9.948	-41.716	-33.699	-75.415	6.575	-121.025	-5.300	-0.163
64	-9.945	-9.945	-9.945	-37.997	-39.433	-77.431	16.028	-119.468	-4.815	-0.163
65	-9.942	-9.942	-9.942	-40.363	-40.637	-81.000	8.789	-133.158	-6.428	-0.163
66	-9.934	-9.934	-9.934	-39.284	-34.061	-73.345	5.913	-126.964	-4.826	-0.163
67	-9.920	-9.920	-9.920	-45.947	-33.526	-79.473	12.198	-131.076	-5.868	-0.163
68	-9.919	-9.919	-9.919	-36.924	-36.849	-73.773	9.384	-124.302	-5.975	-0.163
69	-9.919	-9.919	-9.919	-42.465	-31.288	-73.753	9.805	-121.153	-6.442	-0.163
70	-9.910	-9.910	-9.910	-44.889	-30.999	-75.888	6.768	-130.068	-5.756	-0.162
71	-9.905	-9.905	-9.905	-37.303	-41.615	-78.918	4.993	-128.577	-6.027	-0.162
72	-9.890	-9.890	-9.890	-45.548	-34.480	-80.028	7.617	-128.732	-5.858	-0.162
73	-9.876	-9.876	-9.876	-46.242	-34.360	-80.602	10.699	-126.024	-5.564	-0.162
74	-9.873	-9.873	-9.873	-40.017	-42.235	-82.253	6.102	-138.776	-6.337	-0.162
75	-9.825	-9.825	-9.825	-40.060	-38.931	-78.991	12.411	-127.048	-5.994	-0.161
76	-9.814	-9.814	-9.814	-39.968	-36.730	-76.698	9.972	-126.382	-5.956	-0.161
77	-9.803	-9.803	-9.803	-38.631	-37.601	-76.232	4.935	-127.809	-5.238	-0.161
78	-9.797	-9.797	-9.797	-44.243	-32.864	-77.107	11.683	-125.915	-5.627	-0.161
79	-9.792	-9.792	-9.792	-34.822	-36.592	-71.414	14.884	-121.670	-6.092	-0.161
80	-9.780	-9.780	-9.780	-35.870	-43.328	-79.198	8.699	-136.032	-6.587	-0.160
81	-9.714	-9.714	-9.714	-38.853	-36.007	-74.860	8.655	-128.712	-5.873	-0.159
82	-9.689	-9.689	-9.689	-37.730	-34.735	-72.464	5.718	-125.654	-5.812	-0.159
83	-9.668	-9.668	-9.668	-37.307	-36.939	-74.246	8.234	-130.057	-5.887	-0.158
84	-9.664	-9.664	-9.664	-43.252	-31.732	-74.984	10.256	-120.787	-5.851	-0.158
85	-9.642	-9.642	-9.642	-37.028	-40.005	-77.033	7.751	-119.002	-6.208	-0.158
86	-9.519	-9.519	-9.519	-38.804	-39.762	-78.566	5.393	-125.624	-6.117	-0.156



87	-9.478	-9.478	-9.478	-38.790	-40.724	-79.514	8.008	-129.890	-5.999	-0.155
88	-9.419	-9.419	-9.419	-40.234	-30.711	-70.945	6.348	-123.634	-4.833	-0.154
89	-9.390	-9.390	-9.390	-40.910	-36.141	-77.051	4.839	-129.387	-5.660	-0.154

### 6.3 Inhibitionskurven aus Antiadhäsionsassays



**Abb. 109:** Inhibitionskurven zur Bestimmung der  $IC_{50}$ -Werte aus Antiadhäsionsassays von *E. coli* SAR18 PKL1162 an Mannanoberflächen mit Verbindung **1**, **87** und **88** als Inhibitoren, sowie MeMan als Referenzsubstanz mit einem RIP-Wert von 1.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] F. W. Lichtenthaler, Emil Fischer's Proof of the Configuration of Sugars: A Centennial Tribute, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1541-1556.
- [2] D. E. Levy and P. Fügedi, *The Organic Chemistry of Sugars*, 1st ed., CRC Press, Boca Raton **2006**, 5-11.
- [3] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2005**, 1292-1298.
- [4] K. P. Arkill, C. Knupp, C. C. Michel, C. R. Neal, K. Qvortrup, J. Rostgaard and J. M. Squire, Similar Endothelial Glycocalyx Structures in Microvessels from a Range of Mammalian Tissues: Evidence for a Common Filtering Mechanism?, *Biophys. J.* **2011**, *101*, 1046-1056.
- [5] H.-J. Gabius, H.-C. Siebert, S. André, J. Jiménez-Barbero and H. Rüdiger, Chemical Biology of the Sugar Code, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 740-764.
- [6] C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Koksche, J. Dervedde, C. Graf, E.-W. Knapp and R. Haag, Multivalency as a Chemical Organization and Action Principle, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10622-10650; C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Koksche, J. Dervedde, C. Graf, E.-W. Knapp and R. Haag, Multivalency as a Chemical Organization and Action Principle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10472-10498.
- [7] R. T. Lee, Y. Ichikawa, M. Fay, K. Drickamer, M. C. Shao and Y. C. Lee, Ligand-binding characteristics of rat serum-type mannose-binding protein (MBP-A). Homology of binding site architecture with mammalian and chicken hepatic lectins, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 4810-4815.
- [8] Y. C. L. Lee, R. T. Lee, Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 7.
- [9] M. Lahmann, Architectures of Multivalent Glycomimetics for Probing Carbohydrate-Lectin Interactions, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *288*, 183-165.
- [10] S. Cecioni, A. Imberty and S. Vidal, Glycomimetics versus Multivalent Glycoconjugates for the Design of High Affinity Lectin Ligands, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 525-561.
- [11] Y. M. Chabre and R. Roy, Design and Creativity in Synthesis of Multivalent Neoglycoconjugates, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2010**, *63*, 165-393.
- [12] R. Roy and T. C. Shiao, Glyconanosynths as powerful scaffolds and building blocks for the rapid construction of multifaceted, dense and chiral dendrimers, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3924-3941.

- [13] C. Müller, G. Despras, T. K. Lindhorst, Organizing multivalency in carbohydrate recognition, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3275-3302.
- [14] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, Micelles. Part 1. Cascade molecules: a new approach to micelles. A [27]-arborol, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
- [15] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117-132.
- [16] N. Spinelli, E. Defrancq, F. Morvan, Glycoclusters on oligonucleotide and PNA scaffolds: synthesis and applications, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4557-4573.
- [17] M. Marradi, F. Chiodo, I. Garcia, S. Penades, Glyconanoparticles as multifunctional and multimodal carbohydrate systems, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4728-4745.
- [18] M. C. Galan, P. Dumy, O. Renaudet, Multivalent glyco(cyclo)peptides, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4599-4612.
- [19] G. C. Daskhan, N. Berthet, B. Thomas, M. Fiore, O. Renaudet, Multivalent glycocyclopeptides: toward nano-sized glycostructures, *Carbohydr. Res.* **2015**, *405*, 13-22.
- [20] C. Grabosch, M. Kleinert, T. K. Lindhorst, Glyco-SAMs by 'Dual Click': Thiourea-Bridged Glyco-OEG Azides for Cycloaddition on Surfaces, *Synthesis* **2010**, 828-836.
- [21] K. Schwekendiek, H. Kobarg, L. Daumlechner, F. D. Sonnichsen, T. K. Lindhorst, Photodimerisation of glycothymidines in solution and in micelles, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9399-9401.
- [22] Y. M. Chabre, R. Roy, Multivalent glycoconjugate syntheses and applications using aromatic scaffolds, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4657-4708.
- [23] T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
- [24] V. Wittmann, R. J. Pieters, Bridging lectin binding sites by multivalent carbohydrates, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4492-4503.
- [25] T. R. Branson, W. B. Turnbull, Bacterial toxin inhibitors based on multivalent scaffolds, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4613-4622.
- [26] C. Kieburg, M. Dubber, T. K. Lindhorst, A New Type of Carbohydrate Clustering: Synthesis of a Pentavalent Glycocluster Based on a Carbohydrate Core, *Synlett* **1997**, *12*, 1447-1449.
- [27] M. Dubber, T. K. Lindhorst, Synthesis of octopus glycosides: core molecules for the construction of glycoclusters and carbohydrate-centered dendrimers, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 35-41.

- [28] T.-E. Gloe, A. Müller, A. Ciuk, T. M. Wrodnigg, T. K. Lindhorst, Synthesis of AB<sub>4</sub>-type carbohydrate scaffolds as branching units in the glycosciences, *Carbohydr. Res.* **2016**, *425*, 1-9.
- [29] T. K. Lindhorst, M. Dubber, Octopus glycosides: multivalent molecular platforms for testing carbohydrate recognition and bacterial adhesion, *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 90-97.
- [30] P. I. Kitov, J. M. Sadowska, G. Mulvey, G. D. Armstrong, H. Ling, N. S. Pannu, R. J. Read, D. R. Bundle, Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands, *Nature* **2000**, *403*, 669-672.
- [31] K. M. Lynch, W. P. Dailey, Improved Preparations of 3-Chloro-2-(chloromethyl)-1-propene and 1,1-Dibromo-2,2-bis(chloromethyl)cyclopropane: Intermediates in the Synthesis of [1.1.1]Propellane, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4666-4668.
- [32] M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, A Convergent Route to Novel Aliphatic Polyether Dendrimers, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12996-12997.
- [33] G. R. Newkome, R. K. Behera, C. N. Moorefield, G. R. Baker, Chemistry of micelles. 18. Cascade polymers: syntheses and characterization of one-directional arborols based on adamantane, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7162-7167.
- [34] M. Kleinert, N. Röckendorf, Thisbe K. Lindhorst, Glyco-SAMs as Glycocalyx Mimetics: Synthesis of L-Fucose- and D-Mannose-Terminated Building Blocks, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3931-3940.
- [35] Y. C. Lee, Synthesis of some cluster glycosides suitable for attachment to proteins or solid matrices, *Carbohydr. Res.* **1978**, *67*, 509-514.
- [36] D. Seebach, J.-M. Lapierre, K. Skobridis, G. Greiveldinger, Chirale Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate als Synthesebausteine für chirale Dendrimere, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 457-458.
- [37] S. Zhang, R.-O. Moussodia, H.-J. Sun, P. Leowanawat, A. Muncan, C. D. Nusbaum, K. M. Chelling, P. A. Heiney, M. L. Klein, S. André, R. Roy, H.-J. Gabius, V. Percec, Mimicking Biological Membranes with Programmable Glycan Ligands Self-Assembled from Amphiphilic Janus Glycodendrimers, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11079-111083; S. Zhang, R.-O. Moussodia, H.-J. Sun, P. Leowanawat, A. Muncan, C. D. Nusbaum, K. M. Chelling, P. A. Heiney, M. L. Klein, S. André, R. Roy, H.-J. Gabius, V. Percec, Mimicking Biological Membranes with Programmable Glycan Ligands Self-Assembled from Amphiphilic Janus Glycodendrimers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10899-10903.

- [38] J. Katajisto, T. Karskela, P. Heinonen, H. Lönnberg, An Orthogonally Protected  $\alpha,\alpha$ -Bis(aminomethyl)- $\beta$ -alanine Building Block for the Construction of Glycoconjugates on a Solid Support, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7995-8001.
- [39] C. Ligeour, L. Dupin, A. Angeli, G. Vergoten, S. Vidal, A. Meyer, E. Souteyrand, J.-J. Vasseur, Y. Chevolot, F. Morvan, Importance of topology for glycocluster binding to *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia ambifaria* bacterial lectins, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11244-11254.
- [40] A. Schierholt, M. Hartmann, T. K. Lindhorst, Bi- and trivalent glycopeptide mannopyranosides as inhibitors of type 1 fimbriae-mediated bacterial adhesion: variation of valency, aglycon and scaffolding, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1519-1526.
- [41] V. Wittmann, S. Seeberger, Spatial Screening of Cyclic Neoglycopeptides: Identification of Polyvalent Wheat-Germ Agglutinin Ligands, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 918-921; V. Wittmann, S. Seeberger, Spatial Screening of Cyclic Neoglycopeptides: Identification of Polyvalent Wheat-Germ Agglutinin Ligands, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 900-903.
- [42] A. Novoa, N. Winssinger, DNA display of glycoconjugates to emulate oligomeric interactions of glycans, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 707-719.
- [43] M. Köhn, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, T. K. Lindhorst, J. M. García Fernández, Functional Evaluation of Carbohydrate-Centred Glycoclusters by Enzyme-Linked Lectin Assay: Ligands for Concanavalin A, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 771-777.
- [44] F. Pertici, R. J. Pieters, Potent divalent inhibitors with rigid glucose click spacers for *Pseudomonas aeruginosa* lectin LecA, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4008-4010.
- [45] V. Wittmann, Structural investigation of multivalent carbohydrate-protein interactions using synthetic biomolecules, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 982-989.
- [46] C. D. Heidecke, T. K. Lindhorst, Iterative Synthesis of Spaced Glycodendrons as Oligomannoside Mimetics and Evaluation of Their Antiadhesive Properties, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9056-9067.
- [47] C.-W. von der Lieth, M. Frank, T. K. Lindhorst, Molecular dynamics simulations of glycoclusters and glycodendrimers, *Rev. Mol. Biotechnol.* **2002**, *90*, 311-337.
- [48] P. Liu, L. Chen, J. K. C. Toh, Y. L. Ang, J.-E. Jee, J. Lim, S. S. Lee, S.-G. Lee, Tailored chondroitin sulfate glycomimetics via a tunable multivalent scaffold for potentiating NGF/TrkA-induced neurogenesis, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 450-456.
- [49] M. Mrksich, A surface chemistry approach to studying cell adhesion, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 267-273.

- [50] T. Horlacher, P. H. Seeberger, Carbohydrate arrays as tools for research and diagnostics, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1414-1422.
- [51] N. Laurent, J. Voglmeir, S. L. Flitsch, Glycoarrays-tools for determining protein-carbohydrate interactions and glycoenzyme specificity, *Chem. Commun.* **2008**, 4400-4412.
- [52] Y. Liu, S. Palma Angelina, T. Feizi, Carbohydrate microarrays: key developments in glycobiology, *Biol. Chem.* **2009**, 390, 647.
- [53] N. Horan, L. Yan, H. Isobe, G. M. Whitesides, D. Kahne, Nonstatistical binding of a protein to clustered carbohydrates, *PNAS* **1999**, 96, 11782-11786.
- [54] J. W. Wehner, M. Hartmann, T. K. Lindhorst, Are multivalent cluster glycosides a means of controlling ligand density of glycoarrays?, *Carbohydr. Res.* **2013**, 371, 22-31.
- [55] R. V. Vico, J. Voskuhl, B. J. Ravoo, Multivalent Interaction of Cyclodextrin Vesicles, Carbohydrate Guests, and Lectins: A Kinetic Investigation, *Langmuir* **2011**, 27, 1391-1397.
- [56] G. T. Noble, F. L. Craven, J. Voglmeir, R. Šardžik, S. L. Flitsch, S. J. Webb, Accelerated Enzymatic Galactosylation of N-Acetylglucosaminolipids in Lipid Microdomains, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13010-13017.
- [57] J. L. Jimenez Blanco, C. Ortiz Mellet, J. M. Garcia Fernandez, Multivalency in heterogeneous glycoenvironments: hetero-glycoclusters, -glycopolymers and -glycoassemblies, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4518-4531.
- [58] M. Gómez-García, J. M. Benito, D. Rodríguez-Lucena, J.-X. Yu, K. Chmurski, C. Ortiz Mellet, R. Gutiérrez Gallego, A. Maestre, J. Defaye, J. M. García Fernández, Probing Secondary Carbohydrate-Protein Interactions with Highly Dense Cyclodextrin-Centered Heteroglycoclusters: The Heterocluster Effect, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7970-7971.
- [59] M. Gomez-Garcia, J. M. Benito, R. Gutierrez-Gallego, A. Maestre, C. O. Mellet, J. M. G. Fernandez, J. L. J. Blanco, Comparative studies on lectin-carbohydrate interactions in low and high density homo- and heteroglycoclusters, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1849-1860.
- [60] M. Gómez-García, J. M. Benito, A. P. Butera, C. O. Mellet, J. M. G. Fernández, J. L. J. Blanco, Probing Carbohydrate-Lectin Recognition in Heterogeneous Environments with Monodisperse Cyclodextrin-Based Glycoclusters, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1273-1288.
- [61] P. Virta, M. Leppänen, H. Lönnberg, Pentaerythrityltetramine Scaffolds for Solid-Phase Combinatorial Chemistry1, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2008-2016.
- [62] S. J. Keding, S. J. Danishefsky, Prospects for total synthesis: A vision for a totally synthetic vaccine targeting epithelial tumors, *PNAS* **2004**, 101, 11937-11942.

- [63] T. K. Park, I. J. Kim, S. Hu, M. T. Bilodeau, J. T. Randolph, O. Kwon, S. J. Danishefsky, Total Synthesis and Proof of Structure of a Human Breast Tumor (Globo-H) Antigen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11488-11500.
- [64] A. Patel, Thisbe K. Lindhorst, Synthesis of "Mixed Type" Oligosaccharide Mimetics Based on a Carbohydrate Scaffold, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 79-86.
- [65] J. R. Allen, C. R. Harris, S. J. Danishefsky, Pursuit of Optimal Carbohydrate-Based Anticancer Vaccines: Preparation of a Multiantigenic Unimolecular Glycopeptide Containing the Tn, MBr1, and Lewisy Antigens, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1890-1897.
- [66] G. Ragupathi, D. M. Coltart, L. J. Williams, F. Koide, E. Kagan, J. Allen, C. Harris, P. W. Glunz, P. O. Livingston, S. J. Danishefsky, On the power of chemical synthesis: Immunological evaluation of models for multiantigenic carbohydrate-based cancer vaccines, *PNAS* **2002**, *99*, 13699-13704.
- [67] Y. Hu, R. F. Tabor, B. L. Wilkinson, Sweetness and light: design and applications of photo-responsive glycoconjugates, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2216-2225.
- [68] S. M. Grayson, M. Jayaraman, J. M. J. Frechet, Convergent synthesis and 'surface' functionalization of a dendritic analog of poly(ethylene glycol), *Chem. Commun.* **1999**, 1329-1330.
- [69] S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, Synthesis and Surface Functionalization of Aliphatic Polyether Dendrons, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10335-10344.
- [70] Mike M. K. Boysen, K. Elsner, O. Sperling, Thisbe K. Lindhorst, Glycerol and Glycerol Glycol Glycodendrimers, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4376-4386.
- [71] K. Elsner, M. M. K. Boysen, T. K. Lindhorst, Synthesis of new polyether glycodendrons as oligosaccharide mimetics, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1715-1725.
- [72] F. Hamon, F. Djedaini-Pilard, F. Barbot, C. Len, Azobenzenes—synthesis and carbohydrate applications, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10105-10123.
- [73] W. Szymański, J. M. Beierle, H. A. V. Kistemaker, W. A. Velema, B. L. Feringa, Reversible Photocontrol of Biological Systems by the Incorporation of Molecular Photoswitches, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6114-6178.
- [74] M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake, Photochromism of Diarylethene Molecules and Crystals: Memories, Switches, and Actuators, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12174-12277.
- [75] C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, Lichtgesteuerte Werkzeuge, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8572-8604; C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, Lichtgesteuerte Werkzeuge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446-8476.

- [76] V. Chandrasekaran, E. Johannes, H. Kobarg, F. D. Sönnichsen, T. K. Lindhorst, Synthesis and Photochromic Properties of Configurationally Varied Azobenzene Glycosides, *ChemistryOpen* **2014**, 3, 99-108.
- [77] D. Bléger, S. Hecht, Aktivierung molekularer Schalter mit sichtbarem Licht, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 11494-11506.
- [78] O. Srinivas, N. Mitra, A. Surolia, N. Jayaraman, Photoswitchable Multivalent Sugar Ligands: Synthesis, Isomerization, and Lectin Binding Studies of Azobenzene–Glycopyranoside Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2124-2125.
- [79] O. Srinivas, N. Mitra, A. Surolia, N. Jayaraman, Photoswitchable cluster glycosides as tools to probe carbohydrate–protein interactions: synthesis and lectin-binding studies of azobenzene containing multivalent sugar ligands, *Glycobiol.* **2005**, 15, 861-873.
- [80] V. Chandrasekaran, T. K. Lindhorst, Sweet switches: azobenzene glycoconjugates synthesized by click chemistry, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7519-7521.
- [81] V. Chandrasekaran, K. Kolbe, F. Beiroth, T. K. Lindhorst, Synthesis and testing of the first azobenzene mannobioside as photo-switchable ligand for the bacterial lectin FimH, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 223-233, No. 226.
- [82] V. Chandrasekaran, H. Jacob, F. Petersen, K. Kathirvel, F. Tucek, T. K. Lindhorst, Synthesis and Surface-Spectroscopic Characterization of Photoisomerizable glyco-SAMs on Au(111), *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8744-8752.
- [83] T. Weber, V. Chandrasekaran, I. Stamer, M. B. Thygesen, A. Terfort, T. K. Lindhorst, Schaltung bakterieller Adhäsion auf glycosylierten Oberflächen durch reversible Reorientierung der Kohlenhydratliganden, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 14812-14815; T. Weber, V. Chandrasekaran, I. Stamer, M. B. Thygesen, A. Terfort, T. K. Lindhorst, Schaltung bakterieller Adhäsion auf glycosylierten Oberflächen durch reversible Reorientierung der Kohlenhydratliganden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 14583-14586.
- [84] O. Sperling, A. Fuchs, T. K. Lindhorst, Evaluation of the carbohydrate recognition domain of the bacterial adhesin FimH: design, synthesis and binding properties of mannoside ligands, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3913-3922.
- [85] M. Hartmann, T. K. Lindhorst, The Bacterial Lectin FimH, a Target for Drug Discovery – Carbohydrate Inhibitors of Type 1 Fimbriae-Mediated Bacterial Adhesion, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 3583-3609.
- [86] K. Haghbeen, E. W. Tan, Facile Synthesis of Catechol Azo Dyes, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4503-4505.



- [87] H. Ouchi, Y. Saito, Y. Yamamoto, H. Takahata, 1-tert-Butoxy-2-tert-butoxycarbonyl- 1,2-dihydroisoquinoline: A Novel and Chemoselective tert-Butoxycarbonylation Reagent, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 585-587.
- [88] G. Zemplén, E. Pacsu, Über die Verseifung acetylierter Zucker und verwandter Substanzen, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 1613-1614.
- [89] A. Müller, H. Kobarg, V. Chandrasekaran, J. Gronow, F. D. Sönnichsen, T. K. Lindhorst, Synthesis of Bifunctional Azobenzene Glycoconjugates for Cysteine-Based Photosensitive Cross-Linking with Bioactive Peptides, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13723-13731.
- [90] C. Bohl, Synthese eines divalenten Azobenzolmannosids, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität, Kiel **2015**.
- [91] P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, N. Jayaraman, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, A Convergent Synthesis of Carbohydrate-Containing Dendrimers, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1115-1128.
- [92] H. A. Shaikh, F. D. Soennichsen, T. K. Lindhorst, Synthesis of glyocluster peptides, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1665-1674.
- [93] C. Müller, Synthese trivalenter Clusterglycoside zur Untersuchung von Kohlenhydraterkennung auf Oberflächen, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität, Kiel **2012**.
- [94] D. J. Becker, J. B. Lowe, Fucose: biosynthesis and biological function in mammals, *Glycobiol.* **2003**, *13*, 41R-53R.
- [95] M. I. García-Moreno, F. Ortega-Caballero, R. Rísquez-Cuadro, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, The Impact of Heteromultivalency in Lectin Recognition and Glycosidase Inhibition: An Integrated Mechanistic Study, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6295-6304.
- [96] M. Hartmann, P. Betz, Y. Sun, S. N. Gorb, T. K. Lindhorst, A. Krueger, Saccharide-Modified Nanodiamond Conjugates for the Efficient Detection and Removal of Pathogenic Bacteria, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6485-6492.
- [97] S. Maiorana, C. Baldoli, C. Rigamonti, P. R. Mussini in *Synthesis of organometallic derivatives and their use as fluorescent and electrochemical markers for peptide nucleic acids*, Vol. Universita Degli Studi di Milano, Italy **2006**, 63.
- [98] M. Dubber, O. Sperling, T. K. Lindhorst, Oligomannoside mimetics by glycosylation of 'octopus glycosides' and their investigation as inhibitors of type 1 fimbriae-mediated adhesion of Escherichia coli, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3901-3912.
- [99] R. R. Schmidt, J. Michel, Einfache Synthese von  $\alpha$ -und  $\beta$ -O-Glykosylimidaten; Herstellung von Glykosiden und Disacchariden, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763-764.

- [100] G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen, J. H. van Boom, Iodonium ion promoted reactions at the anomeric centre. II An efficient thioglycoside mediated approach toward the formation of 1,2-trans linked glycosides and glycosidic esters, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.
- [101] S. Toshisada, C. Sachiyo, I. Kazuko, I. Teruhiko, H. Yoshiyuki, The Fusion Synthesis of Aryl 1-Thioglycosides, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3552-3554.
- [102] V. Wittmann, D. Lennartz, Copper(II)-Mediated Activation of Sugar Oxazolines: Mild and Efficient Synthesis of  $\beta$ -Glycosides of N-Acetylglucosamine, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1363-1367.
- [103] W. M. zu Reckendorf, N. Wassiliadou-Micheli, Glykoside von Aminosuckern, II. Zur Synthese von 2-Amino-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiden, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1792-1796.
- [104] E. Merino, Synthesis of azobenzenes: the coloured pieces of molecular materials, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3835-3853.
- [105] A. A. Beharry, G. A. Woolley, Azobenzene photoswitches for biomolecules, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422-4437.
- [106] H. J. Jung, H. Min, H. Yu, T. G. Lee, T. D. Chung, Electrochemical cleavage of azo linkage for site-selective immobilization and cell patterning, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3863-3865.
- [107] I. Szele, H. Zollinger in *Azo coupling reactions structures and mechanisms*, Berlin, Heidelberg, **1983**, 1-66.
- [108] A. Amira, H. K'tir, M. Berredjem, N.-E. Aouf, A simple, rapid, and efficient N-Boc protection of amines under ultrasound irradiation and catalyst-free conditions, *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 509-515.
- [109] K. Elsner, Synthese von Glykodendrimeren und Glykokonjugaten als Bausteine zur Untersuchung von glykosylierten Lipiddoppelschichten, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität, Kiel **2007**.
- [110] S. O. Mihigo, W. Mammo, M. Bezabih, K. Andrae-Marobela, B. M. Abegaz, Total synthesis, antiprotozoal and cytotoxicity activities of rhuschalcone VI and analogs, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2464-2473.
- [111] T. K. Lindhorst, K. Elsner, Postsynthetic functionalization of glycodendrons at the focal point, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1482-1487.
- [112] R. Criegee, Mechanism of Ozonolysis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 745-752.
- [113] C. Geletneky, S. Berger, The Mechanism of Ozonolysis Revisited by 17O-NMR Spectroscopy, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1625-1627.

- [114] M. Dubber, J. M. J. Fréchet, Solid-Phase Synthesis of Multivalent Glycoconjugates on a DNA Synthesizer, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 239-246.
- [115] E. J. Corey, M. Chaykovsky, Methylsulfinylcarbanion, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 866-867.
- [116] C. E. Hoyle, C. N. Bowman, Thiol–Ene Click Chemistry, *Angew. Chem.* **2010**, *122* 1584-1617; C. E. Hoyle, C. N. Bowman, Thiol–Ene Click Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540-1573.
- [117] A. A. Volmer, E. M. Carreira, Active Amphotericin B Derivatives Position the Mycosamine in Two Radial Orientations, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 778-781.
- [118] K. L. Killops, L. M. Campos, C. J. Hawker, Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene “Click” Chemistry, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062-5064.
- [119] H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, Photoisomerization in different classes of azobenzene, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809-1825.
- [120] J. García-Amorós, D. Velasco, Recent advances towards azobenzene-based light-driven real-time information-transmitting materials, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1003-1017.
- [121] C. Knie, M. Utecht, F. Zhao, H. Kulla, S. Kovalenko, A. M. Brouwer, P. Saalfrank, S. Hecht, D. Bléger, ortho-Fluoroazobenzenes: Visible Light Switches with Very Long-Lived Z Isomers, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16492-16501.
- [122] H. M. D. Bandara, T. R. Friss, M. M. Enriquez, W. Isley, C. Incarvito, H. A. Frank, J. Gascon, S. C. Burdette, Proof for the Concerted Inversion Mechanism in the trans→cis Isomerization of Azobenzene Using Hydrogen Bonding To Induce Isomer Locking, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4817-4827.
- [123] R. J. Maurer, K. Reuter, Assessing computationally efficient isomerization dynamics:  $\Delta$ SCF density-functional theory study of azobenzene molecular switching, *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 224303.
- [124] G. Tiberio, L. Muccioli, R. Berardi, C. Zannoni, How Does the Trans–Cis Photoisomerization of Azobenzene Take Place in Organic Solvents?, *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 1018-1028.
- [125] A. Busch, G. Phan, G. Waksman, Molecular mechanism of bacterial type 1 and P pili assembly, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2015**, 373.
- [126] D. Choudhury, A. Thompson, V. Stojanoff, S. Langermann, J. Pinkner, S. J. Hultgren, S. D. Knight, X-ray Structure of the FimC-FimH Chaperone-Adhesin Complex from Uropathogenic Escherichia coli, *Science* **1999**, *285*, 1061-1066.

- [127] M. Connolly, Solvent-accessible surfaces of proteins and nucleic acids, *Science* **1983**, *221*, 709-713.
- [128] Maestro, 2017-4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2017**.
- [129] MacroModel, 2017-4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2107**.
- [130] ConfGen, 2017-4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2017**.
- [131] Glide, 2017-4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2017**.
- [132] F. Beiroth, Untersuchung und Kontrolle bakterieller Adhäsion: Synthese, spezifische Markierung und photochemische Funktionalisierung des bakteriellen Lektins FimH, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität, Kiel **2015**.
- [133] S. Maisonneuve, R. Métivier, P. Yu, K. Nakatani, J. Xie, Multichromophoric sugar for fluorescence photoswitching, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1471-1481.
- [134] H. Myszka, D. Bednarczyk, M. Najder, W. Kaca, Synthesis and induction of apoptosis in B cell chronic leukemia by diosgenyl 2-amino-2-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranoside hydrochloride and its derivatives, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 133-141.
- [135] H. Myszka, D. Bednarczyk, Z. Ciunik, W. Kaca,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and X-ray diffraction data for a diosgenyl N,O-protected glucopyranoside, *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 231-236.
- [136] D. Macmillan, A. M. Daines, M. Bayrhuber, S. L. Flitsch, Solid-Phase Synthesis of Thioether-Linked Glycopeptide Mimics for Application to Glycoprotein Semisynthesis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1467-1470.
- [137] S. Akiya, T. Osawa, Nitrogen-containing Sugars. VI. On the N, N-Phthaloyl Derivatives of D-Glucosamine, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 583-587.
- [138] J. Farkaš, M. Ledvina, J. Brokeš, J. Ježek, J. Zajíček, M. Zaoral, The synthesis of O-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -d-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-N-acetylnormuramoyl-l- $\alpha$ -aminobutanoyl-d-isoglutamine, *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 63-72.
- [139] D. J. Silva, H. Wang, N. M. Allanson, R. K. Jain, M. J. Sofia, Stereospecific Solution- and Solid-Phase Glycosylations. Synthesis of  $\beta$ -Linked Saccharides and Construction of Disaccharide Libraries Using Phenylsulfenyl 2-Deoxy-2-Trifluoroacetamido Glycopyranosides as Glycosyl Donors<sup>1</sup>, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5926-5929.
- [140] R. F. Sala, S. L. MacKinnon, M. M. Palcic, M. E. Tanner, UDP-N-trifluoroacetylglucosamine as an alternative substrate in N-acetylglucosaminyltransferase reactions, *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 127-136.
- [141] I. Bruyère, Z. Tóth, H. Benyahia, J. L. Xue, J.-P. Praly,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  and other systems as substitutes of tin and silicon hydrides in the light or heat-initiated reduction of halosugars: a tunable access to either 2-deoxy sugars or 1,5-anhydro-ityls, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9656-9662.

- 
- [142] G. Crank, M. I. H. Makin, Organic chemistry of superoxide. I. Oxidations of aromatic compounds, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 2169-2170.
- [143] J. Kerékgyártó, J. P. Kamerling, J. B. Bouwstra, J. F. G. Vliegenthart, A. Lipták, Synthesis of four structural elements of xylose-containing carbohydrate chains from N-glycoproteins, *Carbohydr. Res.* **1989**, 186, 51-62.
- [144] G. Wang, W. Zhang, Z. Lu, P. Wang, X. Zhang, Y. Li, Convenient Synthesis of an N-Glycan Octasaccharide of the Bisecting Type, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2508-2515.
- [145] A. Makino, K. Kurosaki, M. Ohmae, S. Kobayashi, Chitinase-Catalyzed Synthesis of Alternatingly N-Deacetylated Chitin: A Chitin–Chitosan Hybrid Polysaccharide, *Biomacromolecules* **2006**, 7, 950-957.
- [146] I. Shinkai, T. Liu, R. Reamer, M. Sletzing, Trimethylsilyl as a Sulfur-Protecting Group; A New Convenient Preparation of N-Protected 2-Aminoethanethiols, *Synthesis* **1980**, 924-926.

## 8 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken bei Frau Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die interessante Themenstellung, ihre offene und ehrliche Art und die Unterstützung, auch in schwierigen Zeiten. Vielen Dank für Ihre Geduld und dass Sie mir das Vertrauen für diese Arbeit entgegengebracht haben.

Ich danke außerdem allen Mitarbeitern des Instituts für die Hilfsbereitschaft und die sehr freundliche Zusammenarbeit. Insbesondere danke ich den Mitarbeitern der spektroskopischen Abteilung Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Marion Höftmann, Holger Franzen, Silke Rühl, Rolf Schmied, Dirk Meyer und Prof. Dr. Sönnichsen für die schnelle Hilfe bei diversen Problemstellungen und die ein oder andere Last Minute Messung. Außerdem danke ich Marc Andreas Wilms für die unkonventionelle Hilfe bei tausend Kleinigkeiten und Rüdiger Kargoll für schnelle Reparaturen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Christine Haug für die nette Zusammenarbeit, die zuverlässige Hilfe bei allen organisatorischen Fragen und den Doppelpavillon fürs Festival!

Außerdem danke Elwira Klima-Bartczak, die als gute Seele der Arbeitsgruppe immer für einen da ist und durch ihre herzliche Art immer für eine freundliche Atmosphäre sorgt.

Ich danke der ganzen Arbeitsgruppe Lindhorst in unterschiedlichster Zusammensetzung für die schöne Zeit, zahlreiche Festivitäten, diverse Feierabendbiere und die gute Zusammenarbeit. Carina Spormann danke ich für die Biotests und Vivek Poonthiyil für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Sven Ole Jaeschke danke ich für seine Hilfsbereitschaft und das Korrekturlesen. Ellen Fast danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre im Labor, Bärenjäger und ihre DJane-Qualitäten. Ich werde immer deiner Playlist folgen.

Ganz besonders möchte ich mich bedanken bei Femke Beiroth, ohne die ich wahrscheinlich nicht so lange durchgehalten hätte. Vielen Dank für deine Freundschaft, Chaosabende, deine Hilfe in allen Lebenslagen und das Korrekturlesen dieser Arbeit!

Ich danke Vijayanand Chandrasekaran für die beste Zeit im Labor, deine Gastfreundschaft und deinen Rat bei allen chemischen Fragen.

Vielen Dank auch an meine Bachelorstudenten Jana Brehmer, Lars Hildebrandt und Christoph Bohl, von denen insbesondere Christoph maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat!

Außerdem danke ich meinen Freunden für die Ablenkungen vom Laboralltag, insbesondere Britta Hesseler, auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein dickes Dankeschön geht raus an meine Eltern Astrid und Wilfried Müller, die immer für mich da sind und ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Danke!